

T.D.  
B/20



EVOLUCIÓN FUNCIONAL HEPÁTICA  
EN LOS  
ENFERMOS DE DELIRIUM TREMENS

Tesis para el grado de  
Doctor que presenta en  
la Facultad de Medicina  
de Sevilla, el licenciado  
Vicente Burgos Rey .

Sevilla Mayo 1977

R. 3.987

*Universidad de Sevilla - Facultad de Medicina*

*Departamento de Psiquiatria y Psicologia Médica*

*Prof. Francisco Alonso-Fernández*



D. FRANCISCO ALONSO-FERNANDEZ, Catedrático de Psiquiatria y Psicologia Médica de la Universidad de Sevilla,

CERTIFICA: que el trabajo clínico y de revisión que lleva el título: "Evolución funcional hepática en los enfermos de delirium tremens", ha sido realizado bajo mi dirección por el Licenciado en Medicina y Cirugía, D. Vicente Burgos Rey, reuniendo las condiciones exigibles para poder aspirar con él al título de Doctor.

Y para que conste y a petición del interesado firmo y sello la presente certificación en Sevilla en el mes de junio de mil novecientos setenta y siete.

Fdo. Prof. Dr. Francisco Alonso-Fernández.

DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRIA Y PSICOLOGIA MEDICA

DE LA

FACULTAD DE MEDICINA DE SEVILLA

Director Prof. Dr. D. Francisco Alonso-Fernández



INDICE

	Página
INTRODUCCION	4 a 16
Anatomia del Hígado	1 a 16
METABOLISMO DEL HETANOL	17-62
TRATAMIENTO DEL DELIRIUM TREMENS	75-92
IDEM          CLINICA	93-117
CONCEPTO Y CLASIFICACION DE LOS ALCO- HOLISMOS CRONICOS	118-167
ALCOHOLISMO E HIGADO.	138 Bis -148Bis
CONCLUSIONES	149Bis- 155 Bis
REFERENCIA BIBLIOGRAFICA	138 a 167

---

A mis padres, que con su ejemplo  
supieron enseñarme a amar .  
Y a Amparo, Vicente y Eloy .

EVOLUCION FUNCIONAL HEPATICA EN LOS ENFERMOS

DE

DELIRIUM TREMENS

INTRODUCCION

EVOLUCION FUNCIONAL HEPATICA EN LOS ENFERMOS  
DE  
DELIRIUM TREMENS

!!!!-----!!!!

INTRODUCCION

En el presente trabajo, hemos elegido la evolucion funcional hepática de los enfermos de delirium tremens en el Hospital Universitario de Sevilla, y, precisamente en la sala que el Departamento de Psiquiatría y Psicología Médica dirige el Profesor Alonso-Fernández.

Siendo el alcoholismo tan frecuente en nuestra región, no se habia prestado la suficiente atención.

La inquietud en el tema que me ocupa fué despertada por el actual catedrático de la Universidad Central de Madrid Profesor Alonso Fernandez, rigiendo por vez primera la inauguración de un Departamento de Psiquiatria en la Universidad de Sevilla.

Quiero agradecer sinceramente la orientación que

me dió dentro de la Psiquiatría, especialidad a la que me decidí desde un principio, si bien tuve una formación de médico internista al lado del Profesor Andreu Urrea en su Departamento de Patología Médica al finalizar los estudios de Licenciatura, el cual nos hizo ver en aquellos tiempos (1952), lo que el Profesor Alonso-Fernandez llama "auténtica plaga social" refiriéndose al Alcoholismo.

El alcoholismo está íntimamente ligado a factores socioculturales, como puede verse en los resultados de los distintos trabajos de investigación publicados al respecto.

El nivel socioeconómico, la edad, el sexo, así como la propia peculiaridad de una región, entre otros muchos factores socioculturales, penetran modificando significativamente el cuadro.

Los criterios fundamentales a los que hemos acudido para decidirnos por el trabajo han sido:

El gran aumento que se está operando de enfermos alcohólicos en la sociedad de nuestros días.

La enorme cantidad de alcohol consumida por habitante y año

El alto despilfarro económico que dicha intoxicación supone.

La estrecha relación entre el alcoholismo y los accidentes de tráfico y finalmente

El aumento tan significativo en estos últimos años de enfermos ingresados en los distintos medios hospitalarios por abuso de alcohol.

Si nos atenemos al primer punto, es fácil quedarse sorprendido por las cifras estadísticas que señalan los diversos trabajos publicados recientemente.

Entre los datos maneados podemos citar:

J.KESSEL(1961) calcula en cinco o seis millones de personas alcohólicas,el número de sujetos afectados por esta enfermedad en Estados Unidospor aquella fecha.

DERRICK(1968), a propósito de Australia afirma que el alcohol ocupa el sexto lugar en la escala de causas más frecuentes de mortalidad,casi el 3% del total de mortalidad de debe a él.

En España ALONSO-FERNANDEZ(1966 y1969),afirma, entre otras cosas al respecto,señaladas en sus numerosas monografías sobre este tema,lo siguiente:Las cifras de morbilidad alcohólica referidas a la totalidad de la población son las siguientes:el 7,9% en Madrid,el 13,4% en la Coruña,el 4,5 en Murcia y el 7,3 en el conjunto de las muestras.

El 4,5% de la población menor de 20 años está afectado por el alcoholismo en la muestra coruñesa.

En tanto que en Madrid se encontraron 14 hombres alcohólicos por una mujer alcohólica,y en Murcia lo por una, en la Coruña la proporción desciende a tres hombres por una mujer.

El porcentaje de alcoholismo femenino y la relación entre el número de hombres alcohólicos y mujeres alcohólicas, en cuanto datos registrados en la muestra coruñesa patentizan la extraordinaria extensión que está adquiriendo el alcoholismo entre las mujeres del Norte de España".

BOGANI(1970) cifra:"las estimaciones realizadas en España dan un mínimo de un millón de alcohólicos".

SANTO-DOMINGO(1970) señala que el ~~5&2&~~ 52% de las cirrosis hepáticas pueden atribuirse en España a factor preponderante



de intoxicación alcohólica".

MOON(1970)dice" se calculan en 250,000 los alcohólicos existentes en Australia"."Las mujeres también beben,aunque menos pues su proporción es de una por cada seis hombres,aunque en las clases elevadas la participación de la mujer es aún mayor". ALONSO FERNANDEZ(1973) en su Libro PSICOLOGIA MEDICA Y SOCIAL dice" El circulo de los alcohólicos se ha modificado en estas ultimas décadas cuatitativa y cualitativamente.En los trabajos que he publicado demuestro la alarmante expansión del alcoholismo entre nosotros,particularmente en sector del nivel socioeconómico insuficiente.La brusca elevación de la morbilidad para el alcoholismo se ha producido en España,igualmente que habia ocurrido en otros países,coinciendo con el desarrollo socioeconómico,a partir aproximadamente de 1950"y continua

"La modificación cualitativa registradaconsiste en la proliferación de un tipo de enfermo alcohólico que escaseaba mucho entre nosotros hace ochenta o noventa años,y que se nombra como bebedor alcoholómano o bebedor excesivo irregular".

"La gran proliferación actual de la alcoholomania en el mundo occidental sugiere que las vivencias de soledad,aislamiento y desesperanza,que son su base psicológica,se han vuelto mucho más frecuente."La sobreabundancia de la vivencia de soledad se podria deber a que la comunicación interhumana es actualmente demasiado escasa y superficial.Y la desesperanza ,a la gran sensibilidad del hombre de hoy a las frustraciones ,lo cual alude a la pérdida de solidez habida en la estructura psicocultural humana".

En cuanto al alcoholismofemenino observa: " La proporción

de alcoholismo femenino se ha elevado extraordinariamente en estos quince últimos años. Ahora la proporción en algunos sectores de nuestro país es de 4 a 1. Esta tasa relativa de alcoholismo femenino se halla superada en Inglaterra (3 a 1) y Estados Unidos de América (2,5 a 1).

SANTAMARIA J.N. (1970) de la Universidad de Melbourne indicaba "que para comprender la importancia y extensión del alcoholismo basta indicar que en Victoria (Australia) son alcohólicos el 10% de los hombres y el 2% de las mujeres. Y estos adictos al alcohol normalmente no acuden directamente al médico, sino que llegan a él, procedentes de Centros, en los que ingresan por otras causas".

CANO MUÑOZ y colaboradores (1970) después de un estudio sistemático de unas 12,480 historias clínicas de enfermos hepáticos, realizados en España llegan a la conclusión de que " el 2,9 % de los ingresos hospitalarios en nuestro país son debidos a cirrosis. Y el 55,9% de estos pacientes presentan el antecedente de alcohólico crónico".

JOAQUIN GALVAN de la antigua Dirección General de Sanidad hoy Ministerio de Sanidad (1977) me comunicó recientemente " que el cuadro de fallecimientos por cirrosis hepáticas es el adjunto:

1970	1971	1972	1973	1974
7,219	7,747	7,577	7,712	7,836

Repasemos otros criterios

En el libro "Fundamentos de la Psiquiatría actual del Profesor ALONSO FERNANDEZ" 3ª edición 1977 actualiza los

los datos sobre la extensión del alcoholismo en nuestro país "El ambiente alcohólico se halla omnipresente en la etiología fundamental próxima de los bebedores alcohólicos. Estos factores son: El consumo de bebidas alcohólicas en distintos momentos y lugares.

La utilización habitual de la bebida alcohólica, incluso por los bebedores moderados o sociales, como una droga, buscando sus efectos psíquicos, especialmente la euforización y la facilitación del contacto social.

La aplicación de una censura social demasiado ligera al embriagado.

La elevada morbilidad para el alcoholismo , puesto que la relación afectiva de cierta profundidad con un alcohólico es un agente productor del alcoholismo , especialmente entre los adolescentes y niños.

La intensa propaganda de las bebidas alcohólicas con una perspectiva estrictamente comercial y por tanto no realista. Esta es la fuente principal de ciertos abusos alcohólicos por ignorancia (desconocimiento de los límites entre el uso y el abuso) y por imitación (la imitación puede referirse al ídolo deportivo o cinematográfico que aparece en la propaganda) La propaganda que realiza la T.V.E , desde el punto de vista psicológico, una publicidad a favor no del alcohol, sino del alcoholismo.

La creencia por muchos médicos y profanos en las "virtudes" farmacológicas del alcohol etílico para combatir trastornos del tipo de la hipertensión e hipotensión arterial, la insuficiencia coronaria y la influencia del frío. Precisamente el

el alcohol produce lo contrario de lo que se busca: hace descender la tensión arterial, disminuye la irrigación coronaria y sensibiliza el organismo a la acción del frío.

El curso seguido en nuestro país a lo largo de los veinticinco últimos años por los datos representativos del ambiente alcohólico, se atiende a una rápida expansión progresiva.

SAINT-JOURS (1970) nos manifiesta el consumo de alcohol en Francia en el año 1966 en una media de 28 litros por año y por persona adulta.

En nuestro país Viñes-IBARROLA correspondía en 1952, a 9,7 litros de alcohol puro, año y adulto.

ALONSO -FERNANDEZ dice 1969, "las variaciones del consumo y del índice de alcoholismo cursan en la misma comunidad paralelamente muchas veces, si bien no siempre".

Según el mismo autor, el valor en millones de pesetas por importación de bebidas en nuestro país haya ascendido de 554,8 millones año 1966 a 652 en el año 1967. La exportación en millones de pesetas han sido 3,031,2 en el año 1966 a 3,458,0 en el año 1967.

Aunque el consumo de alcohol no representa directamente el índice de alcoholismo, al menos una cierta relación entre ambos, sí que parece existir.

En cuanto a morbilidad señala SOLM (1964) que son válidos los datos que se obtienen mediante una exploración directa en muestras de la población suficientemente representativa. VIÑES -IBARROLA realiza una encuesta en Navarra con otros colaboradores 71,938 fueron los habitantes encuestados. El número de alcohólicos encontrados 2,610, es decir el 3,6%

de la población total .El 18% tenían las complicaciones somáticas y psicquicas del alcoholismo crónico.

Alonso-Fernandez corrige aplicando un coeficiente de relación entre el número de enfermos alcohólicos de todas clases y el número de enfermos con complicaciones psicquicas o somáticas de origen alcohólico.

En Navarra 5,5:1;en EE.UU. y Dinamarca 4:1;en Francia2:1;en Suiza 1,5:1 ;en Chile 1:1.

El número de alcohólicos entre la población adulta debe comprender estrictamente a los alcohólicos mayores de diecinueve años. La correccion que ALOSNO FERNANDEZ hace en la población de Navarra que refiere VIÑES para 1953 ,segun la indicacion no siempre justa de la O.M.S.

39,623 adultos eran los encuestados y habia 2,610 alcohólicos.Reduciendo este número total de alcohólicos a tantos por ciento seria igual a 6,5 con o sin complicaciones entre la población adulta de Navarra. Y con complicaciones solamente 1,1% de la población adulta.

En 1957 en la Coruña ALONSO FERNANDEZ realiza su estudio y los datos son 6,4 alcohólicos con complicaciones psíquicas (Esquizofrenia 1% ,3,4% oligofrenias etc). , coincidentes con los índices habituales.

En 1965 tres equipos psiquiatricos-sociales,dirigidos por los doctores SANTO-DOMINGO,VALENCIANO GAYA, y,ALONSO FERNANDEZ con el patrocinio del Patronato de Asistencia Psiquiatrica investigan la frecuencia de alcoholismo en la población genral de Madrid,Murcia, y la Coruña, .

En 1970 se realiza un estudio epidemiológico del alcoholismo en la población de Sevilla bajo la dirección del Profesor ALONSO FERNANDEZ y en la que intervinimos ayudado por AQUILINO POLAINO.

En la muestra sevillana es comparable los resultados con la de Madrid de SANTO-DOMINGO ,9,9 en Madrid y 9,7 en Sevilla, población estudiada sin distinción de edad.

Del total de los datos obtenidos se llegó a la conclusión de que el 10,3% de la población estudiada (3,655 encuestados) ,considerando a las personas superiores a 19 años , es idéntico al de Madrid con ligera variante 10%.

Ello habla que la juventud sevillana empieza a abusar del alcohol antes que la madrileña. Pudiera ocurrir también que dado las fechas diferentes de la realización del trabajo 1965 Madrid y 1970 Sevilla. Este periodo de 5 añoses hoy muy significativo.

Comparando con los trabajos de ALONSO FERNANDEZ Y VALENCIANO GAYA En la Coruña y Murcia, en sujetos mayores de 19 años son respectivamente 5,1% en Murcia y 15% en la Coruña.

El porcentaje de hombres probables alcohólicos encontrados en la población sevillana fué de 7% y en la Coruña por ALONSO FERNANDEZ & 4,8% ,que teniendo igualmente en cuenta el tiempo transcurrido son cifras cercanas.

De la comparación de los resultados obtenidos resulta que el alcoholismo está a medio camino entre Madrid y el Norte de España. .

Y que el alcoholismo crece desde Madrid a la periferia, diciendo que es el norte el de mayor crecimiento que

hacia el Sur.

En cuanto a los perjuicios que el alcohol produce dice WIESSER(1970) en Suiza que se aproximan al millon de francos suizos los gastos directos e indirectos.

SERICO SEGARRA(1969) decia que el "40 o'50% de los accidentes de Tráfico son producidos por el alcohol. En EEUU de América, el alcohol ocasiona en las carreteras de 25,000 muertos y 80,000 heridos en accidentes.

WIESER(1970) afirma que el 14% de las muertes por accidentes de carretera producidos en Suiza se debian al alcohol.

El 10% de accidentes ~~de los accidentes~~ laborales son de este origen y el 15 al 20% de las personas reconocidas por la asistencia publicase encuentra en grave necesidad a causa del alcoholismo.

Si nos atenemos al numero de enfermos ingresados en distintas instituciones hópitalarias por causa del alcoholismo observaremos un gran incremento.

PELAZ MARTINEZ en Cienpozueros nos hace el informe en el año 1955 de una cifra 16,4%,y el 1950 2,5%,actualmente la desconocemos ,.

VILLACIAN REBOLLO (1967 en Valladolid 16,1% en 1961 al 24,5% en 1966.

GUTIERREZ AGUILERA sugiere cifras parecidas.

ROCH(Citado por ALONSO FERNANDEZ,1969)de Ginebra encuentra signos de alcoholismo crónico en el 44,2% de los hombres mayores de 30 años que se habian hospitalizado entre 1937 y 1952.

En nuestro pais vecino Francia habla sobre 1965 en una encuesta realizada en el hospital de Biçêtre de abril de 1960 a marzo de 1961

encuentra J. LEREBOLLET que el 37,4% de los hombres y el 14,6% de las mujeres ingresadas en aquella institución eran alcohólicos.

Todos estos datos y otros mas que nos faltan para poner al dia revelan la necesidad de informar a la clase médica que desconoce en toda su profundidad el problema alcohólico. Tal desconocimiento hizo en un trabajo que publicó BOGANI en 1970 un gran impacto, calculaba en aquel tiempo que en una encuesta de 2,800 médicos, que el 62% de estos profesionales entendían el alcoholismo como "un vicio" y no como una enfermedad.

En nuestros tiempos no ocurre debido a la labor meritoria de un innumerable grupo que se ha sensibilizado y trabajado en la lucha contra el alcoholismo.

Hacemos referencia tomada del libro del Prof. ALONSO FERNANDEZ Fundamentos de Psiquiatria actual:

VALENCIANO GAYA y ROMAN MORENO desde Madrid, VILLACIAN REBOLLO des Valladolid, LOPEZ ZANON, PELAZ MARTINEZ y SANTO-DOMINGO, asi como CACERES Corrales desde Madrid, SOTO YARRITU, FIGUERIDO y LEZCANO desde Pamplona; MURCIA VALCARCEL, FREIXA y BUÑUEL MIR desde Barcelona; ROJAS BALLESTEROS Y ROJO SIERRA así como LEDESMA en Granada; Gutierrez AGUILERA desde Jaen; SEVA DIAZ desde ZARAGOZA y Tenerife,; PEREZ MARTORELL desde Alicante BURGOS REY y POLAINO desde Sevilla; BOGANI desde Valencia PIQUERAS desde Oviedo; y GONZALEZ GUIJO desde Bilbao y otros mas que no cito por no hacer interminable esta lista y que está como prueba la sociedad de SOCIDROGALCOL que anualmente viene celebrando sus jornadas en distintos puntos del pais con sus innúmerables socios.



BATES en 1970 se lamentaba de que se tratasen de buena gana las cirrosis, gastritis, polineuritis y traumas que resultan del alcoholismo y que aún se rehusara tratar las causa de estas complicaciones.

Ya en nuestra tierra se ha dado un gran paso y lo que ALONSO FERNANDEZ en 1969 decia y llevaba razón de que " el hombre de la calle, solo considera como embriaguez profunda y embriaguez atípica, especialmente cuando se acompaña de excitación psicomotora",. Todo ello debido a la gran labor de información que él mismo ha realizado desde el Departamento de Psiquiatria de la Facultad de Medicina de Sevilla que dirigió hasta el curso 1977.

También PERRIN (1964) decia que encontraba un gran número de alcohólicos sin embriaguez entre los distintos enfermos que asistían a los servicios de medicina interna.

En nuestro Hospital Universitario, las cátedras de Patología Medica, que regentan los profesores AZNAR y GARRIDO PERALTA han prestado una valiosa colaboración en el tratamiento de enfermo alcohólicos asistidos por el Departamento de Psiquiatria así como sus informes y orientaciones en las consultas externas y Dispensario o Sección de Alcoholismo.

No quisiera terminar esta introducción sin escribir una palabras de agradecimiento.

En primer lugar, este trabajo no hubiera podido llevarse a término, sin la dirección del Prof. F. ALONSO FERNANDEZ cuyo estímulo constante nos ofreció siempre día a día y desde un principio de mi dedicación a esta su especialidad

demostrada por sus innumerables publicaciones que relacionamos en la BIBLIOGRAFIA.

Mi agradecimiento también a todos aquellos que el Hospital Universitario y en las salas donde se asistena los enfermos psiquiátricos alcohólicos en sus complicaciones principalmente en los cuadros de Delirium Tremens

Yguualmente mi agradecimiento al Profesor GALERA por su informacion anatomopatologica y su autorizacion para consultar sus archivos.

Mi recuerdo mas entrañable y mi sincero agradecimiento al grupo de profesores de la Escuela de Psiquiatria ,así como a los alumnos de la citada escuela que no supieron escatimar ningún esfuerzo en la tarea de cooperación que solicité de ellos.

También he de relacionar la colaboracion del Equipo Antialcoholico de la Jefatura Provincial de Sanidad de Sevilla que sin el no hubiese sido posible la realización de este trabajo.

Todo ello demuestra que el trabajo en equipo es posible en estas horas y en Sevilla.

ANATOMIA DEL HIGADO

ANATOMÍA DEL HÍGADO

ESTRUCTURA INTINA DE LA CÉLULA DEL PARÉNQUIMA

La microscopía electrónica, asociada a la histoquímica, a la marcación fluorescente y a la autorradiografía ha revelado en estos últimos años importantes pormenores acerca de la estructura y la función de la célula del parénquima hepático, cuyos fundamentos principales se exponen a continuación.

Por su forma externa, y también por la disposición de las organelas en su interior, la célula hepática se distingue en muchos aspectos de las demás células del cuerpo y de las glándulas. La constitución de la célula hepática se basa en una topografía que tiene en cuenta las tres funciones principales del hígado como órgano.

- a) del metabolismo intermedio;
- b) de la excreción; y
- c) de la acumulación.

Encontramos una forma externa que garantiza, de una parte, un buen contacto con la sangre, y de la otra, una gran área de difusión para la excreción, Dentro de la célula existen en abundancia organelas específicas con dispositivos especiales para dominar los procesos metabólicos. Finalmente, el tamaño de la célula ofrece espacio para acumular un gran número de substancias de importancia vital, como carbohidratos, proteínas, grasas y vitaminas.

Como se aprecia en la figura 1, un lado de la célula mira hacia la corriente sanguínea, y puede denominarse por ello "orla de la sangre", ahuecada y hendida por innumerables evaginaciones, las microvellosidades. Su superficie resorbente se multiplica en consecuencia, y sugiere una comparación con las vellosidades del intestino. Las microvellosidades no alcanzan libremente la circulación sanguínea, sino que están cubiertas en conjunto por una capa de células estrelladas de Kupfer, o de sus expansiones protoplasmáticas a modo de velas. Entre la célula del parénquima hepático y el sinusoides (vaso sanguíneo que constituye la ramificación terminal de la vena porta) se encuentra, pues, el sistema de células estrelladas, que desempeña la función de una especie de endotelio (sistema reticuloendotelial). La hendidura capilar entre éste y la célula del parénquima es el espacio de Dissé, cuya existencia reconocían ya hace unos decenios algunos autores, mientras que otros la discutían. El microscopio electrónico ha demostrado que este espacio existe en realidad.

El tabique entre este espacio y el sinusoides ("tapiz de células estrelladas") presenta abundantes fisuras y huecos, que aseguran la retención y descarga de elementos corpusculares (pinocitosis) y una comunicación suficiente entre el espacio de Dissé y las microvellosidades, por un lado, y con la sangre del sinusoides, por otro. La velocidad de paso en el espacio de Dissé está tan reducida que, en repo

so, puede haber un cambio suficiente de sustancias entre la sangre y la célula.

Cada célula glandular descansa típicamente sobre una matriz situada en general en el lado opuesto al de excreción. De la estructura de la matriz depende en cierto modo el rendimiento específico de la célula. Téngase en cuenta que la célula hepática no tiene un verdadero asiento sólido (matriz). Como la figura 2 muestra en forma muy sugestiva, la célula descansa sobre un ancho cojín esponjoso, formado por la masa de microvellosidades; este cojín se apoya como una especie de "pavimento flotante" en el substrato de células estrelladas; pero entre uno y otro queda aún espacio suficiente para un contacto substancioso con la sangre. Esta peculiaridad parece ser condición esencial para la gran capacidad productiva y de adaptación de la célula hepática, y explica su reacción rápida y elástica al realizar sus funciones fisiológicas diarias.

En el lado de la célula opuesto a la orla de la sangre se encuentra el capilar de la bilis, formado por una escotadura de dos células muy contiguas. Aquí también se ven entrar microvellosidades en el lumen, como evaginaciones de la pared celular; pero no pueden compararse en número ni en longitud con las de la orla de la sangre.

A ambos lados del capilar de la bilis existen, en concepto de límite -por lo visto, como cierre hacia al hueco

intercelular-, desmosomas, o sea engrosamientos circunscritos en la cara interna de membrana celular.

El interior de la célula contiene, además del núcleo y los lisosomas (citosomas con enzimas), un número extraordinario de mitocondrios, alrededor de 2000 por célula. Constituyen cámaras de reacción, y sirven sobre todo para procesos oxidativos del metabolismo (respiración celular, oxidación de ácidos grasos, preparación de urea, y otros). El fermento deshidrogenasa glutámica funciona aquí como a gente rector; existe sólo en los mitocondrios, y es por e llo específico de organelas.

Los mitocondrios son muy sensibles a lesiones celulares (hambre, carencia de O<sub>2</sub>, intoxicación), y reaccionan en ta les casos con hinchazón hidrópica. Estas alteraciones de estructura se conocen en histología fotomicroscópica por tumefacción turbia.

El retículo endoplasmático o ergastoplasma (fig 3) cons tituye un sistema tubular hueco muy dividido y ramificado; su membrana presenta una cubierta granulosa de ribosomas (gránulos de Palade), encargados de la parte principal de la síntesis de proteínas dentro de la célula. Rigen su función los ácidos ribonucleicos emisarios, conducidos desde el nú cleo celular. El retículo endoplasmático comprende una gra n parte de la célula y comunica hacia fuera con el espacio de Dissé, y hacia dentro con expansiones hacia el núcleo

celular. La investigación moderna ha confirmado que el núcleo es lo más importante de la célula; por mediación de los mencionados ácidos ribonucleicos emisarios, da a los centros de la síntesis de proteínas en el citoplasma instrucciones que contienen el momento y la clase de tal síntesis (RICHTERICH) .

Además del retículo granuloso (que contiene ribosomas) , se encuentra el retículo liso (sin ribosomas), otra organela cuya función no se ha averiguado todavía. En afecciones hepáticas muy diversas, cambia la relación entre el ergastoplasma granuloso y el liso, y los ribosomas emigran de la membrana reticular al plasma del fondo de la célula. Los fotomicroscopistas designan estos cambios por basofilia grumosa. En este caso también puede aumentar el agua por dilataciones de los huecos endoplasmáticos (formación de quistes), que en microscopía normal se conocen por degeneración vacuolar de células.

En el grupo de los citosomas se distinguen "cuerpos densos", "microcuerpos" y "corpúsculos peribiliares", estos últimos situados cerca de los capilares de la bilis; al parecer, su procedencia es común. Por haberse revelado como portadores de enzimas de primer orden, desde hace algún tiempo se denominan lisosomas. '.

Los lisosomas poseen diversas propiedades comunes. Constituyen vacuólas con una gran proporción de tales enzimas ,



dotados de funciones exclusivamente líticas (fosfatasas ácidas, glucuronasas, sulfatasas, etc.). Tanto en la descomposición fisiológica como en la patológica de las células, los lisosomas desempeñan un papel importante, pues al disolverse su membrana, vierten su contenido dentro de la célula, y ésta se disuelve en virtud de la acción autodigestiva de los enzimas. La circunstancia de estar situados los citosomas como "corpúsculos peribiliares" en la célula sana junto a la orla de la bilis, se interpreta en el sentido de que desempeñan asimismo funciones excretorias. Con frecuencia contienen la substancia lítica lipofuscina, y hierro de reserva en forma del compuesto de proteína y hierro "ferritina"; entonces se denominan siderosomas.

Tienen gran importancia los estudios sobre localización de los enzimas dentro de la célula parénquima. Se sabe, por ejemplo, que la transaminasa glutamopirúvica (TGP) y la deshidrogenasa láctica (DHL) se encuentran sólo en el espacio plasmático, mientras que la transaminasa glutamoxalacética (TGO) está en el espacio y en los mitocondrios, y la deshidrogenasa glutámica (DHG), sólo en los mitocondrios. Como también es notorio que estos últimos constituyen formaciones relativamente estables, por la índole y cantidad de los enzimas que aparecen en la sangre con ocasión de una afección hepática, se pueden deducir valiosas

conclusiones respecto al grado y la localización de la anomalía morfológica (fig. 4).

Estos son los rasgos fundamentales más importantes de la célula hepática en estado normal, hasta ahora no se han podido precisar con seguridad alteraciones patológicas características o siquiera específicas aprovechables para el diagnóstico de ciertos estados morbosos. La causa de ello, según HOLLE, es ante todo hecho de que la célula posee una reactividad limitada, y en segundo lugar, que responde análogamente, en general, a un gran número de alteraciones muy distintas.

En primer término, el límite entre estados funcionales aún normales, pero reducidos, y alteración morbosa, en muchos casos se puede simplemente calcular, pero no reconocer claramente. Un ejemplo de ello es el número y la longitud de las microvellosidades, y por tanto, la anchura del espacio de Dissé; ambos factores pueden variar considerablemente. Es probable que el número y la longitud de las vellosidades estén en proporción inversa a una posible lesión del parénquima, es decir, que a mayor gravedad de la lesión celular, sea más estrecho el espacio de Dissé, y menores las posibles fluctuaciones de las microvellosidades reducidas en longitud y número. Muy pocas veces se aprecia claramente lo que es causa o efecto. Los pormenores ultramicroscópicos, en su mayoría, sólo pueden descri

birse por ahora, pero no explicarse de modo definitivo.

#### ESTRUCTURA ANATÓMICA DEL HÍGADO

El hígado humano se compone de 80% de células del parénquima, 16% de células estrelladas de Kupffer, y un 4% de otras células. La unidad funcional más pequeña es el hepatón. Se debe a ELIAS la representación tridimensional de la estructura del hígado. Como muestra la figura 5 , las células del parénquima hepático se hallan dispuestas en placas o trabéculas que forman una especie de mampostería irregular, con espacio libre para los sinusoides. Éstos son los tubos terminales de las ramas de la vena porta, y están revestidos con los ya citados tapices "perforados" de células estrelladas de Kupffer; en el sinusoide desemboca también la ramificación terminal de la arteria hepática. Como ésta se halla sometida a una presión mucho mayor que la vena porta, es de suponer que en el sinusoide reine cierta turbulencia circulatoria, lo cual podría ser de importancia para los intercambios entre la sangre y la célula.

Las distintas trabéculas de la célula hepática se agrupan en un lobulillo que en el punto medio presenta la vena central (origen de la vena hepática). Está limitado por la cápsula de Glisson o por los triángulos de Glisson (campos periportales). El final del lobulillo, hacia el ángulo de Glisson, está constituido por una capa especial de

células del parénquima (placa limitante). Los triángulos llevan, aparte algunos elementos de sostén, los siguientes vasos: 1, rama de la vena porta; 2, conductillos biliares; 3, rama de la arteria hepática (figs. 5, 6 y 7), y 4, vías linfáticas.

La sangre de la vena porta se mueve desde la periferia del lobulillo al centro, y en sentido opuesto (hacia la periferia en los capilares de la bilis), el líquido biliar recién formado. Mientras que las corrientes de sangre y de bilis siguen en cierto modo direcciones opuestas en el lobulillo hepático, separadas por una capa de trabéculas hepatocelulares, la linfa busca entre las células el camino hacia los vasos linfáticos, que comienzan sobre todo junto a los vasos y nervios en los campos periportales, y con menos frecuencia en los espacios centrales.

Por consiguiente, el líquido intersticial sigue a veces dos direcciones.

#### El lóbulo de Rappaport

Para explicarse ciertas observaciones clínicas, no basta la imagen del lóbulo hepático hexagonal (hepatón de RUSSELL), representado en la figura 6. Hay que imaginarse que la V, central constituye en el espacio el punto medio del lóbulo, pero que la sangre no afluye al mismo concéntricamente -como pudiera suponerse- desde los vasos del triángulo portal. Las dos ramitas de la V. porta y A. hepática,

que llegan perpendiculares al plano de sección del triángulo portal, se dividen en otras dos terminales, que se dirigen a derecha e izquierda siguiendo el límite del lóbulo, y penetran luego, como los nervios de una hoja, en los dos sinérgidos (lobulillos) inmediatos.

Partiendo de estos razonamientos, y a base de estudios sobre inyecciones en el tejido hepático humano, RAPPAPORT reconsidera el concepto de "lóbulo portal" de BRISSAUD y SABOURIN (1883), y traza un esquema de las diversas etapas de nutrición del parénquima intrahepático (fig 7). Las células hepáticas situadas más cerca de los vasos axiales son las primeras que reciben sangre con abundante oxígeno. La zona que rodea la vena central es la peor atendida en el esquema. La porción peor irrigada se extiende por un lado como una estría hasta el sector del triángulo portal, y por otro, en el punto de bisección de la línea divisoria entre dos triángulos. El conocimiento de estas zonas relativamente desnutridas ha contribuido a que hoy se interprete bien la estriación de los lóbulos con regueros de colapso, como secuelas o signos concomitantes de ciertas enfermedades (hepatitis crónica, etc.).

Para clínicos y patólogos tiene especial importancia la transición de los capilares de la bilis (canalículos) a los precapilares o conductillos biliares.

Los segmentos antepuestos a los conductillos bilia-

res se denominan piezas intercalares (SCHAPER Y LOHEN) o empalmos; aquí se encuentran a veces ampolletas o dilataciones. Su peculiar topografía parece hacerlos propensos a infecciones, detención de bilis, etc., por lo que ASCHOFF los ha llamado acertadamente "talón de Aquiles del sistema".

Los conductillos biliares, en contraste con los capilares, están provistos ya de un endotelio plano; se unen a las vías biliares, que en los lóbulos derecho e izquierdo del hígado forman sendos conductos hepáticos, los cuales se unen y forman el conducto hepático común. Este, poco después de su salida del hígado, emite el conducto cístico hacia la Vesícula biliar. La última porción del sistema de vías biliares es el colédoco, que desemboca en el duodeno pocos centímetros detrás del píloro. Su cierre está constituido por la papila duodenal mayor (de Vater).

#### Irrigación sanguínea del hígado

El hígado lleva dos clases de sangre, de diferente composición. La vena porta es la vía de transporte de la sangre venosa, que deja atrás un paso capilar, y acarrea el material elaborado desde el intestino. La arteria hepática conduce una cantidad de sangre inferior a la mitad de la sangre venosa, pero su contenido en O<sub>2</sub> es muy poco menos importante para la preservación del

hígado y el cumplimiento de sus funciones, su exclusión experimental produce necrosis. En conjunto, recorre el hígado  $1/4$  a  $1/3$  del volumen circulatorio por minuto (1500 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> de superficie del cuerpo).

La V. porta se forma por unión de la V. mesentérica superior con la V. lineal o esplénica, que recoge a su vez la V. mesentérica inferior y las procedentes del páncreas, del estómago y del duodeno. Antes de entrar en el hígado, la V. gástrica desemboca en la V. porta; empieza en la curvadura menor del estómago. Existen anastomosis entre la V. porta y las venas del esófago, y conexiones transversales con las Vs. paraumbilicales principales. La V. porta es curva y gruesa; la corriente sanguínea avanza por ella relativamente despacio y sin remolinos; por eso es muy pequeño el efecto de mezcla. Así, la sangre de la mitad izquierda del abdomen, en particular los vasos venosos del estómago y el bazo, y la V. mesentérica inferior (colon descendente), llegan sobre todo al lóbulo izquierdo del hígado, según se indica en la figura 9. Probablemente se debe a esto que una enfermedad ataque algunas veces más a un lóbulo que a otro.

Las anastomosis portocavas, aparentes en tiempos normales como vasos delgados, pueden adquirir una gran importancia clínica. Por ejemplo, al sobrevénir de pron-

to hipertensión portal, en virtud de trombosis de las venas hepáticas, o por otras causas, tales anastomosis se pueden ensanchar, y compensan en cierto modo la hipertensión peligrosa. Pero en el campo visual del clínico se presentan especialmente en enfermedades que ocasionan un trastorno crónico de la irrigación del hígado (cirrosis, hígado cicatrizal, etc.). Así evitan una detención absoluta de la sangre abdominal, pero encierran por otra parte un doble riesgo: por un lado, al bordear el hígado, la sangre no se desintoxica bastante, y por otro, las venas esofágicas dilatadas exponen al peligro de hemorragia. La dilatación de las anastomosis paraumbilicales produce una típica imagen vascular en la pared anterior del abdomen, conocida por cabeza de Medusa.

Dentro del hígado, la V. porta se ramifica hasta las terminaciones en el triángulo periportal, donde emite luego sus últimas expansiones, en forma de sinusoides, hasta dentro de los lóbulos hepáticos (fig 5).

Dentro de los sinusoides, la circulación adquiere caracteres especiales (BURGMANN), no producidos por la función de tobera de la rama final de la A. hepática mencionada, sino por la pared tuberosa de los sinusoides, cuyos abultamientos se deben a los cuerpos entrantes de las células estrelladas. Los eritrocitos que pasan junto a ellos tienen que girar a uno y otro lado, y el pla



ma circúndante ha de seguir líneas sinuosas o trayectos espirales para pasar al sinusoides. Como la presión en la vena porta es ya muy pequeña al principio -pues la sangre ha dejado atrás una porción capilar-, dentro del sinusoides baja tanto que se produciría estasis de no aplicar a tiempo una impulsión el capilar arterial que desemboca en el sinusoides. Por consiguiente, la A. hepática no desempeña sólo funciones nutritivas, por su ministrar la porción principal de oxígeno al hígado, si no también, por lo visto, una función hemodinámica esen cial.

#### Inervación del hígado y del sistema de vías biliares

El hígado, el sistema de conductos de la bilis y la vesícula biliar son inervados por fibras simpáticas y para-simpáticas, de una parte, y por el N. frénico derecho, de otra. El ganglio celíaco es el punto principal de distribución para las fibras simpáticas. El parasimpático está formado por el vago derecho y el izquierdo.

En el hígado, las fibras nerviosas siguen las ramificaciones de los vasos y de los conductos biliares. Co rdones simpáticos y parasimpáticos suelen ir apareados, y existen muchas anastomosis entre ellos; por eso se ha propuesto hablar en general de "sistema autónomo de las vías biliares y del duodeno proximal". Pero también hay

conexiones entre el ganglio celíaco o el plexo frénico y el N. frénico; esto explica los dolores del hombro que siguen o acompañan a cólicos biliares.

En resumen, puede decirse que los nervios vegetativos regulan el tono de las vías biliares y se encargan de la inervación sensitiva. Las funciones del vago son más bien tónicas, y las del simpático, más bien relajantes. Las vías conductoras del dolor presentan cierta disposición segmentaria, lo cual explica, en cólicos biliares, la irradiación a modo de zonas de Head, es decir, la proyección del dolor a la superficie corporal del segmento respectivo.

METABOLISMO DEL ETANOL

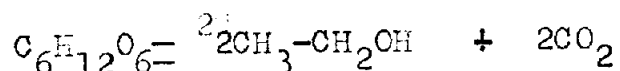
## METABOLISMO DEL ETANOL

Revisemos algunas facetas, las más importantes del metabolismo del etanol,

### Producción endógena de etanol

Existen diversas levaduras capaces de crecer y reproducirse en ausencia de oxígeno, que consiguen la energía por oxidación de los azúcares. Son reacciones de deshidrogenación anaerobia, llamada fermentación alcohólica, de las que resultan como productos finales etanol y anhídrido carbónico.

Estas reacciones pueden expresarse de manera condensada con la ecuación siguiente:



Estas reacciones ocurren también en el organismo del hombre, aunque a escala reducida de lo cual resulta la formación endógena del etanol, que en parte pasa a la sangre y se oxida en el hígado, de forma semejante a lo que sucede con el alcohol ingerido. Los valores de alcoholemia metabólica normal referidos por diversos autores oscilan entre entre límites bastante amplios, desde 0,2 mg/100 ml a 4-6 mg/100

### Absorción del etanol

Si el hombre no hubiera contraído el hábito de beber en cantidades superiores, atribuiríamos más valor a la formación endógena del alcohol etílico.

El alcohol ingresa en nuestro organismo con el vino y los licores, siendo absorbido a lo largo del tubo digestivo, en cantidades que dejan pequeñas las del alcohol metabólico

Dejando aparte algunas situaciones especiales, como la del ayuno prolongado y las grandes deshidrataciones, en las que se absorbe masivamente en cualquier segmento del tubo digestivo, mucosa perlingual, esofágica, gástrica e intestinal, el etanol se absorbe habitualmente de forma muy desigual en los diversos tramos.

La absorción es muy lenta en las mucosas bucal y esofágica, aún cuando si las concentraciones de alcohol en sangre son bajas y la bebida alcohólica se retiene en la boca se absorbe por esta vía una pequeña fracción de alcohol. Corrientemente esta fracción es prácticamente nula, por la razón de que está muy corto tiempo en contacto con esta zona.

Aproximadamente un 20% del alcohol bebido se absorbe por el estómago. La participación del estómago en la absorción del alcohol se conoció hace unos treinta años aproximadamente, comprobándose que la absorción a este nivel seguía las leyes de la difusión, en dependencia de los gradientes de concentración a ambos lados de la mucosa gástrica, es decir, entre el contenido gástrico y los capilares sanguíneos y linfáticos. Mas recientemente se ha comprobado diferencias en la capacidad de absorción del etanol en distintos sectores de la mucosa del estómago, siendo más rápida la absorción en la mucosa del fundus que en la del antro pilórico.

El intestino delgado absorbe, en casi su totalidad, el 80%

restante del alcohol ingerido. La superficie absorbente es tan amplia que ni en las grandes ingestiones de alcohol llega al intestino grueso. No obstante, la absorción es posible aún en los tramos más distales, incluyendo la mucosa rectal. Esto se ha aprovechado en algunos casos aislados para administrar etanol en enema.

2. Muy pronto se comprobó que el alcohol podía atravesar la mucosa digestiva y penetrar hasta los capilares sanguíneos y linfáticos en un proceso físico de simple difusión, obedeciendo al gradiente de concentración. Además de este mecanismo meramente físico, se ha invocado como posible un transporte activo a través de la mucosa del tubo digestivo.

3. La velocidad de absorción viene determinada por diversos factores exógenos y endógenos. Destacan como más característicos los que se consignan seguidamente:

a) La cantidad total de etanol que contiene el tubo digestivo, pues cuando mayor sea el gradiente, mayor será la velocidad que se absorbe; velocidad que irá disminuyendo conforme se vayan igualando las concentraciones a uno y otro lado de la membrana.

b) La presencia o no, de contenido gástrico e intestinal. En presencia de alimentos la velocidad de absorción es muy menor, ya que el alcohol difunde también hacia el contenido gástrico, con lo cual la absorción se enlentece.

c) Tiene mucha importancia la calidad de los alimentos. Estos influyen por su acción sobre la motilidad gástrica, acelerando

o retardando la llegada del quimo al intestino delgado, nivel donde se absorbe la mayor parte del alcohol. A los lípidos se les tribuye una doble acción, por un lado provocan la formación de enterogastrona, frenando la motilidad y la evacuación gástrica; pero además embadurnan las paredes intestinales dificultando la absorción del etanol. Esta acción es máxima para las parafinas.

d) Los distintos aditivos del alcohol pueden favorecer ó retardar la absorción de alcohol que contienen, con cierta independencia de su grado alcohólico.

4. Las vías respiratoria, urinaria o cutánea pueden ocasionalmente servir para la penetración del alcohol en el organismo, pero es la vía digestiva la más importante.

Se absorbe por el pulmón alcohol, cuando se encuentra en la atmósfera que respira el sujeto. Penetra aproximadamente el 62% de alcohol contenido en el aire inspirado, existiendo peligro de intoxicación cuando alcanza concentraciones de 7-10 mg/litro de aire. Se han descrito casos de intoxicación graves en obreros que trabajaban en destilerías o fábricas de explosivos donde se manejaba el producto.

La penetración por el tracto urinario se produce cuando se deposita alcohol en la vejiga. En la eliminación urinaria se pierde hasta un 10% de etanol ingresado. La orina se va mezclando constantemente en la vejiga con el alcohol eliminado en tiempos anteriores, pudiéndose alcanzar concentraciones paradójicamente altas, en relación con las existentes en sangre,

, en cuyo caso puede debido al gradiente de concentración veji-  
ga-capilares , forzar la reabsorción de una parte del alcohol  
urinario.

Se ha discutido la posibilidad de que puede penetrar al-  
cohol por via cutánea. Algunos autores no han podido hallar  
aumentos significativos de la concentracion de etanol en  
sangre tras la aplicaciones cutáneas o fricciones.  
Otros , describen la aparición de intoxicaciones producidas por  
simples fricciones de etanol en deportistas, clientes de saunas  
, niños pequeños, etc .

La via parenteral o endovenosa se han utilizado en ocasiones  
con fines terapéuticos, pero con muy poca frecuencia.

#### DISTRIBUCION DEL ETANOL EN EL ORGANISMO

El alcohol ingerido pasa a la sangre y se distribuye por  
todos los territorios del organismo. Las tasas en sangre son  
muy bajas si se trata del etanol metabólico, pero va aumentan-  
do con las ingestiones de bebidas alcohólicas, dependiendo del  
grado alcohólico .

1 La determinación del etanol en sangre requiere la utili-  
zación de técnicas cuya puesta en marcha ha implicado vencer  
serias dificultades. Se ha debido a que es una sustancia casi  
siempre presente en muy pequeña cantidad y que además , se  
transforma fácilmente en aldehído. Las determinaciones actual-  
mente que se realizan con más frecuencia se basan en tres ti-  
-pos de técnicas diferentes: 1º. Valoraciones por cromatogra-



fina gaseosa. 2.º Valoraciones por macrodifusión en dicromato potásico y yodometria; y 3.º Dosados por técnicas enzimáticas.

El primer método es muy rápido y eficaz, especialmente para determinaciones en serie, pero no es absolutamente específico y la valoración puede verse ineterferida por la presencia de otras sustancias con picos que se superponen al de etanol. Es una interferencia que puede no tener gran importancia cuando la alcoholemia, es elevada, pero si cuando se trata de valorar las alcoholemias endógenas.

En el método de macrodifusión el etanol se oxida a ácido acético por el dicromato potásico. La valoración final se realiza con yoduro potásico y tiosulfato sódico. Se consiguen resultados bastante precisos utilizando reactivos habituales. Quizáno sea un método cómodo por requerir unas manipulaciones exquisitas.

Las técnicas enzimáticas se basan en valorar cuantitativamente reacciones o cambios producidos por la presencia de enzimas. Es corriente utilizar la reacción catalizada por la alcohol deshidrogenasa, en la que el etanol se transforma en acetaldehído, valorando al final el  $\text{NADH}_2$  formado a partir de NAD. Por la facilidad con que se pueden realizar estas determinaciones por espectrofotometria a 340 m $\mu$ .

2. Los ingresos de alcohol exógeno determinan elevaciones de la alcoholemia muy por encima de los valores propios de la alcoholemia metabólica, distribuyéndose el etanol por todos los territorios del organismo.

La distribución debe ser análoga a la que en condiciones fisiológicas ocurre con el etanol endógeno.

El alcohol que contiene la sangre equivale a la totalidad del ingerido, menos el que pasa a los tejidos y el que se va eliminando, siendo las concentraciones tanto más altas cuanto mayor sea la cantidad ingerida. Las tasas máximas, después de la absorción, se alcanzan al cabo de un tiempo determinado, tiempo que se prolonga mucho más para alcanzar la situación de equilibrio en la distribución por todo el organismo.

El tiempo que media entre la ingestión y el equilibrio de distribución por el organismo se denomina período de absorción o período de reabsorción, con duraciones comprendidas entre 0,5 y 1,5 horas, duraciones que dependen de los factores endógenos y exógenos que influyen en la absorción.

Un aspecto objeto de litigio es la forma de transporte ó acarreo del etanol por la sangre, en el sentido de si se halla simplemente disuelto en el agua del plasma, o bien si marcha a través más o menos parcialmente unido a alguna de las fracciones proteicas.

Se ha podido comprobar que la afinidad de las proteínas del plasma por el etanol in vitro es nula, y que las diferencias en la recuperación del etanol por diálisis entre muestras de plasma y otras de agua no sólo ~~eran~~ no eran significativas, sino que los valores eran prácticamente superponibles,

Las experiencias se realizaron añadiendo a series de 10 ml de plasma y de agua, 10, 20 y 40  $\lambda$  de etanol. Los porcentajes de alcohol dializable en las muestras de plasma y en

El ascenso de la alcoholemia tras la ingestión de alcohol y la persistencia de valores altos es un problema de máximo interés, ya que la tasa de alcoholemia es el índice más evidente del grado alcanzado en la intoxicación etílica. Por esto su determinación es la prueba que con más frecuencia se realiza con fines medicolegales. En las ingestiones moderadas de alcohol el punto de máxima concentración de la curva se alcanza en unos veinte minutos, iniciándose un descenso, que es prácticamente total, en unas dos horas.

Estos valores son tomados de una serie de experiencias llevadas cabo en un grupo de estudiantes sanos, no alcohólicos, de edades comprendidas entre 20 y 23 años a los que se administró una dosis única de 4ml de alcohol puro, por cada 10 kg de peso o fracción, disuelta en 100 ml de agua destilada, hallándose en situación de ayunas muy prolongada.

Las concentraciones máximas en plasma fueron del orden de 20 mg/100 ml a los veinte minutos, descendiendo muy sensiblemente dentro de los sesenta minutos que siguieron a la ingestión.

4. El etanol va desapareciendo de la sangre por eliminación y catabolismo a nivel tisular, especialmente a nivel hepático, siendo la alcoholemia un exponente del alcohol total existente en el organismo. En todo momento el alcohol tiende a distribuirse homogéneamente por el agua, con la cual comparte un patrón análogo de distribución. Al cumplirse el tiempo de distribución, el etanol alcanza idéntica concentración en la fracción acuosa de todos los tejidos. En esto se basa que se haya propuesto como técnica de medida del agua total la prueba de dilución de etanol.

las de agua dieron valores que son prácticamente idénticos cuando los porcentajes de etanol se refieren, por un lado, a tétigo de agua y por otro, a agua del plasma.

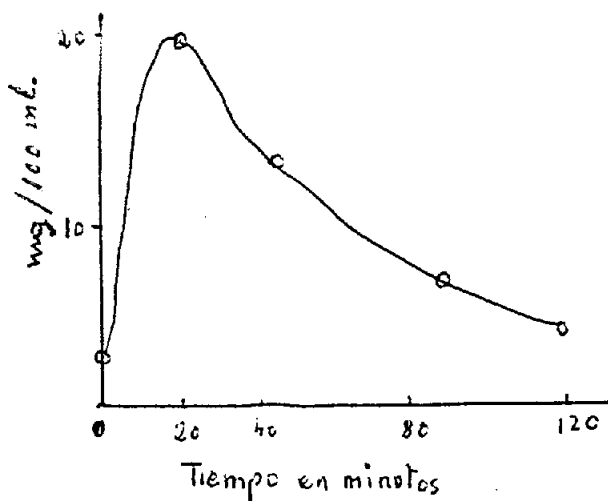
3. El incremento de la tasa de etanol en sangre, que lleva consigo la ingestión de una bebida alcohólica o a la de una dosis determinada de alcohol, alcanza un máximo en un período relativamente breve, para ir decreciendo progresivamente a lo largo de un tiempo mucho más prolongado, .

El vértice de la curva de alcoholemia es tanto más elevado, cuanto mayor sea la dosis de alcohol ingerido.

La relación entre dosis de etanol y valores máximo de alcoholemia ha sido analizada por diversos autores.

Muñoz y colaboradores analizaron de una serie de bebidas alcohólicas, la cantidad que se debía ingerir de cada una de ellas para alcanzar una determinada concentración de etanol en sangre (50 mg/100 ml), resultando los valores que se consignan:

BEBIDAS ligeras	Riqueza en alcohol %	Cantidad a ingerir
Cerveza ligera	3	800
Sidras	5	500
Vino y cerveza de grado alcohólico	10	240
Champagne	12	200
Vino de marca	16	150
Vermouths y vinos dulces	27	130
Anis y licores	36	67
Cofiac	45	54
Whisky, ron, ginebra, kirsch, arak, etc	50-60 o más	36



Curva de alcoholemia tras las ingestión de una dosis única de alcohol de 4 ml/10Kg de peso. Los puntos corresponden a valores promedio de una serie de individuos jóvenes no alcohólicos.

-----  
 El equilibrio entre concentraciones de alcohol en sangre y tejidos se establece tanto más rápidamente cuanto mayor sea su vascularización y contenido en agua.

Los órganos con vascularización más abundante, como, el hígado, riñón y cerebro, son los que más rápidamente equilibran sus concentraciones de alcohol con las de sangre, . En los territorios menos vascularizados o irrigados el equilibrio se realiza con mas tiempo. Así, en el tejido muscular, bien irrigado, pero menos que los anteriores el equilibrio se establece tras un periodo sensiblemente más prolongado, .

El contenido de etanol de las secreciones guarda también relación con su contenido en agua.

Por ejemplo aquellas que tienen mas proporción de agua que la sangre, como la orina, bilis, y líquido cefalorraquídeo, tienen un contenido en alcohol superior en un 20% aproximadamente.

Únicamente el humor acuoso tiene una concentración similar a la de la sangre.

N

#### CATABOLISMO Y ELIMINACION DEL ALCOHOL

Ni el etanol ingerido ni el metabólico se llegan a acumular en el organismo, sino que van desintegrándose progresivamente desapareciendo. Esto se debe a que parte se elimina por los excretorios y parte se oxida o transforma.

En potencia todos los tejidos son capaces de degradar el etanol; pero de hecho es el hígado el órgano que en su mayor parte es responsable de esta acción. Todos los mecanismos de degradación conducen a la formación de acetaldehído como metabolito intermediario.

Se han descrito tres vías fundamentales de degradación del etanol:

- 1) La del sistema de catalasa, que oxida un 4% del etanol metabolizado.
- 2) La del sistema oxidante de los microsomas, que oxida de un 15 a un 20%. y
- 3) La de la alcohol-deshidrogenasa que metaboliza un 80 a un 85%



Mientras los mecanismos de eliminación y catabolismo funcionan normalmente, y son capaces de eliminar todo el etanol ingresado, el organismo se defiende bien del tóxico.

Pero el etanol tiende a lesionar sus propias vías catabólicas, limitando de manera progresiva su capacidad orgánica de oxidación total. Entonces aparecen metabolitos intermediarios que tienen acción lesiva sobre los tejidos como es el acetaldehído, siendo estas lesiones irreversibles, iniciándose en el organismo su marcha hacia la ruina.

1) La eliminación del etanol sin transformar se realiza en cantidades mínimas si se comparan con las ingresadas. El total se estima, teniendo en cuenta todas las vías, en un 1 al 5% del ingerido, cifras que pueden estimarse en un 10% , en situación de hiperventilación pulmonar.

El porcentaje hasta un 90% ó un 95%, lo metaboliza el organismo ,principalmente el tejido hepático. Otros tejidos como el riñón y el cerebro, lo metabolizan también, aunque en pequeñas cantidades, tanto in vivo, como invitro.

Las vías naturales de eliminación de etanol sin transformar son las siguientes:

a) La eliminación por vía pulmonar debido a la propia volatilidad del alcohol. Cada 1,5 a 2 litros de aire ventilado contienen el alcohol de 1ml de sangre.

b) El riñón es el órgano más importante de la eliminación alcohólica, pues el alcohol es diurético, fenómeno que también favorece su eliminación. Los incrementos de la eliminación de orina se han atribuido a la acción conjunta de varios agentes causales, como una acción depresiva central, el metabolismo oxidativo del alcohol ingresado, siendo además muy posible el que se produzca una inhibición de la secreción de hormona antidiurética por una acción sobre los núcleos supraópticos hipotalámicos

c) Una fracción se puede eliminar por la glándula mamaria en las mujeres lactantes. Se ha comprobado en distintos animales que la eliminación de alcohol por la mama mantiene cierto paralelismo con la que siguen otras vías, muy especialmente con la urinaria.

d) Se puede también, eliminación por las glándulas sudoríparas, eliminación que está en relación con su contenido en sangre, pues el alcohol aumenta la vasodilatación periférica, favoreciendo las pérdidas por esta vía.

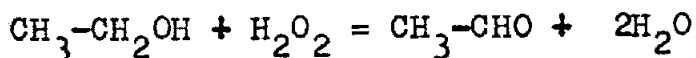
e) De una manera similar a lo que ocurre con el sudor, hay también eliminación de etanol por la saliva y por la vesícula biliar, lo cual justifica la existencia de un ciclo enterohepático, pues el alcohol que llega a la vesícula se elimina al intestino delgado por la bilis para ser reabsorbido de nuevo a este nivel.



f) El alcohol ingerido se reabsorbe totalmente en el intestino delgado; de aquí que el que pueda existir en el intestino grueso o en las heces será procedente de la difusión desde los capilares, a través de las paredes intestinales. A veces, la existencia de alcohol en el intestino grueso es consecuencia de fermentaciones de los azúcares por la flora bacteriana de esta zona.

2. La intervención del sistema de la catalasa en la oxidación del alcohol fué descubierta en 1936 por KELLIN y HARTREE, habiéndola comprobado posteriormente in vitro otros muchos autores.

La oxidación según la ecuación siguiente:



La gran cantidad de catalasa existente en los tejidos permite presumir que siempre debe de actuar oxidando el etanol que puede estar presente en el organismo; pero cuando parece más evidente su intervención es en los estados de alcoholismo crónico, como puede desprenderse de experiencias realizadas in vivo

TREMOLIERES Y Colaboradores hallaron actividad catalasa in vitro en muestras de plasmas sanguíneos y de eritrocitos, con capacidad de oxidar el etanol.

La actividad de este sistema es posible siempre que haya aporte de peróxido de hidrógeno, sustancia cuya producción en condiciones normales es muy limitada.

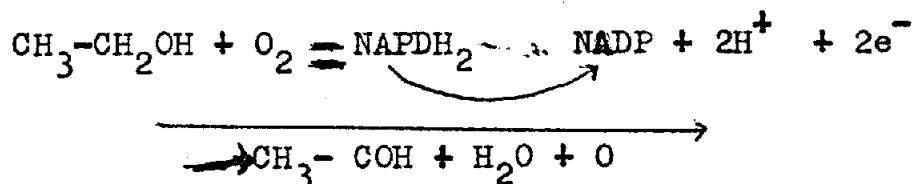
Cuando en condiciones anormales, ó patológicas, aumenta la producción de  $\text{H}_2\text{O}_2$ , tal como ocurre en aceleraciones del metabolismo de las purinas, o de otras oxidaciones aerobias, etanol y peróxido de hidrógeno entrará en reacción, activada por la pre-

sencia de catalasa ,cuando el sujeto tome alcohol.

3) En estos últimos tiempos se ha ido conociendo un sistema de oxidación ,localizado en los microsomas del hígado de mamífero ,capaz de oxidar y degradar diversas drogas ,como el meprobamato, los barbitúricos y otras.

Es un sistema que puede oxidar también el etanol a acetaldehído, designándose "microsomal ethanol oxidising system," (MEOS).

Esta actividad fué descubierta inicialmente por ORME-JOHSON y ZIEGLER, los cuales descubrieron que necesitaba  $\text{NADPH}_2$  y oxígeno, formándose acetaldehído como producto de oxidación del etanol, y metanal al oxidarse el metanol. La oxidación del etanol puede representarse de la forma siguiente



Existe controversia en cuanto al papel que el MEOS puede ejercer in vivo, ya que su inhibición no parece implicar limitación en el catabolismo del etanol ingresado. Se encuentra localizado en el hígado de manera exclusiva en el hígado y su velocidad de reacción es cuatro o cinco veces superior a la del ADH; por ello y otras razones se ha sugerido que MEOS sería más lógicamente más eficiente que el propio ADH en cuanto a oxidación se refiere.

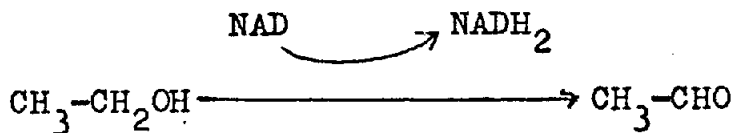
Pero otros autores consideran que MEOS sólo es un artefacto que se asocia a los microsomas como una contaminación cuando estos se separan de las células.

Dependiendo MEOS ha sido localizado de manera exclusiva

en los microsomas del hepatocito ,actua con un pH ótimo dentro del rango fisiológico y requiere específicamente  $\text{NADPH}_2$ .

4) El mecanismo más importante en el catabolismo del etanol es el que implica la intervención de la enzima alcohol deshidrogenasa (ADH), actuando como ~~coenzima~~ coenzima el NAD.

De esta reacción resultan coenzima reducida y aldehído acético



Esta enzima se encuentra en el citoplasma de los hepatocitos, aunque no de manera exclusiva, ya que parece evidente su existencia en otros territorios celulares. FORSANDER descubrió que existía también en riñón, pulmón, músculo esquelético, cerebro, retina, tejido adiposo y páncreas.

La enzima del hígado humano está formada por dos cadenas polipeptídica unidas por ~~aa~~ puentes disulfuro. El puente disulfuro parece implicado en la unión del sustrato y de la coenzima, pudiéndose localizar a este nivel el centro activo de la enzima.

El equilibrio de la reacción catalizada por la ADH, con etanol como sustrato, está desplazada hacia la formación de etanol; pero como el acetaldehído va desapareciendo en cuanto se forma por seguir su degradación metabólica, la oxidación prosigue mientras haya etanol.

Todo ello ocurre de una manera algo lenta, por ser bastante bajo el número de recambios de la ADH. Se atribuye a esta reacción la oxidación del alcohol metabolizado cuando se trata de personas sanas y no enfermas, ó alcoholizadas.

5) El metabolito común a todas las formas conocidas de oxidación del etanol es el etanal o acetaldehído. De hecho puede demostrarse su existencia en sangre y en aire alveolar, después de la ingestión de etanol, aún cuando las tasas de etanal en sangre jamás son elevadas, a no ser que se administre antabús.

El acetaldehído se transforma seguidamente en acetilcoenzima A, implicando este paso la formación de  $\text{NADH}_2$ .

6) Se han propuesto diversas teorías a lo largo de los años para explicar la "lesión bioquímica" que justifica todos los trastornos orgánicos propios de alcoholismo crónico.

De todas ellas la más generalizada, en el momento actual es la formulada por LEEBER en 1970, en la cual se postula que la alteración de la clave es una exarcebación de la producción de  $\text{NADH}_2$ , a partir del NAD en la hepatona, con decremento mantenido del valor del cociente  $\text{NAD}:\text{NADH}_2$ . El catabolismo del etanol conlleva un aumento de producción del  $\text{NADH}_2$ . La vía más común de oxidación se inicia con la actividad ADH, enzima que tiene como coenzima NAD.

Sigue esta vía el 80% del alcohol que se metaboliza, y el metabolito formado es el acetaldehído. Las otras vías de oxidación ~~del etanol~~ del etanol que catabolizan el 20% restante no implican intervención del NAD, pero el producto de oxidación que se forma es también el acetaldehído.

En una segunda etapa de oxidación el acetaldehído se transforma en acetil coenzima A., actuando como agente de catálisis en esta transformación una acetilaldehído dehidrogenasa cuyo coenzima es el NAD.

Todas las vías de oxidación implica formación de  $\text{NADH}_2$ , que en el sujeto normal, cede sus átomos de hidrógeno al sistema de los citocromos, recuperándose  $\text{NAD}$  oxidado. Pero aun en ellos el etanol tiende a enlentecer esta oxidación.

Así FORSANDER concluyó que la presencia de etanol, reduce los valores del cociente  $\text{NAD} \text{ y } \text{NADH}_2$  de 358:1 a 58:1 en el citoplasma del hepatocito, y de 9,7:1 a 3,4:1 en las mitocondrias. Esta alteración tiende a mantenerse y persistir en los casos de alcoholismo crónico.

Las consecuencias del incremento relativos de  $\text{NADH}_2$ , son múltiples, destacando entre ellas, la acción hipoglucemiante y el incremento de la síntesis de lípidos, con el aumento de las tasas hemáticas de lipoproteínas.

La presencia de acetaldehído ejerce efectos tóxicos a distintos niveles. Además de aumentar la producción de  $\text{NADH}_2$ , acentúa la liberación de catecolaminas y la excreción de triptaminas.

Se atribuyen también al acetaldehído algunos de los efectos del etanol sobre el cerebro, el provocar acumulación de lípidos en el hígado y la reducción de la actividad del coenzima A en la célula hepática.

## EFFECTOS METABOLICOS DEL ETANOL

El etanol y sus derivados de oxidación provocan una serie de efectos secundarios sobre el metabolismo del resto de principios inmediatos. Las repercusiones son tan extendidas que casi ningún tipo de principios inmediatos cuyo metabolismo no sea interferido.

1. La presencia de alcohol provoca cambios metabólicos en los carbohidratos.

La glucemia basal de los alcohólicos crónicos acusa valores de un 20 a 30% menores que en normales (LOCHNER, A y MADISON, L. 1963) y la administración de etanol acentúa en ellos la hipoglucemia (Vartia, O.K FORSANDER, O.K, KRUSIAS, F.E, 1960). Es una respuesta de signo opuesto a las que se consiguen en el sujeto normal. La administración de etanol a una persona no alcohólica por la mañana en ayunas, por ejemplo, 100 ml de ginebra, provoca un aumento de su glucemia basal (Vartia y colaboradores). En cambio, si el sujeto de la experiencia anterior se mantiene en ayunas durante un periodo de veinticuatro ó treintaseis horas, provoca una hipoglucemia, es decir una respuesta análoga al enfermo alcohólico. (MENDELSON, J.H 1970).

Estos resultados se han interpretado considerando que el alcohol acelera la glicogenolisis, por lo cual cuando la reserva de glucógeno hepático son bajas aparece hipoglucemia (WILSON, CLARK; y HULPIEV 1962).

Se han propuesto diversas interpretaciones para explicar las causas de hipoglucemia.

Intervención conjunta de la insulina y del glucagón (FREINKEL, SINGER, SILBERT y ANDERSON, 1962).

Pero experiencias realizadas con ratas y perros, a los que se infundió gota a gota etanol tras cinco días de ayuno, provocaron la aparición de hipoglucemias que no se modificaban con la inyección intravenosa de glucagón (GLDSTEIN Y ZINDER 1963), interpretándose como un índice de que la reserva glucogenética estaba agotada y por otra parte, las valoraciones de insulina a tiempos distintos no mostraron ninguna alteración en sus tasas. Paradójicamente, la administración diaria de insulina a pequeñas dosis, durante el ayuno, podría incluso prevenir la hipoglucemia postetanolica durante cierto periodo de tiempo. Podría explicarse diciendo que la insulina administrada frenaría la secreción endógena, originando el cese de su administración una alza de la glucemia, a pesar de la acción hipoglucemiante del alcohol. No parece que la insulina haya de estar implicada necesariamente en la hipoglucemia alcohólica, siendo necesario nuevas experiencias para estudiar su efecto sobre el metabolismo de glucosa en los sujetos alcohólicos.

Las causas determinante de la hipoglucemia son varias: Parece claro que el etanol limita la neoglucogénesis. Esta función es conocida hace tiempo (BLEICHER, FREINKEL, BYRNE Y SEIFFER 1964), por estudio del metabolismo de los azúcares en cortes hígado de ratas previamente sometidas a ayunos prolongados, en las que se comprobaba cómo la neoglucogénesis se inhibía en presencia de etanol. Pronto se comprobó que las incubaciones realizadas en presencia de piruvato prácticamente no se reducía la formación de glucosa (LUMENG y DAVIS. 1970).

El etanol si enlentecía la neoglucogénesis cuando en lugar de piruvato, se añadía al medio uno de sus precursores directos la alanina, (FIELD, WILLIAMS, MORTIMER, KENDING, y KING 1963), a pesar de que en hígados normales y en ausencia de etanol la intertransformación se produce con facilidad.

La disminución de la producción de glucosa en las perfusiones de hígados de rata con líquidos conteniendo etanol, son del orden de un 50% o más (KRERS, FREDLANS, HEMS y STUBBS .1969), mientras la producción de alanina y de aminoácidos en general no varia. (22) FREINKEL y colaboradores 1962). Parece evidente que mientras el etanol no influye en la degradación de las proteínas, sí modifica la desaminación de los aminoácidos, y a través de ella, la neoglucogénesis y liberación de glucosa, así como la formación de urea.

En presencia de etanol se incrementa también la formación de lactato a nivel del hígado (LIEBER y DAVISON 1962).

Todos estos descubrimientos fueron punto de partida para LIEBER, que explica las alteraciones bioquímicas que se originan por la acción tóxica del etanol, provocando una producción anómala y muy aumentada de  $\text{NADH}_2$ , disminuyendo el valor de la razón  $\text{NAD}:\text{NADH}_2$ . La superproducción de  $\text{NADH}_2$  sería responsable de que el piruvato derivase por una parte a lactato y por otra que el resto de las reacciones que implican deshidrogenación previa a la desaminación estuviesen también desviadas en sentido opuesto.

En su hipótesis, LIEBER localizaba, de una manera muy precisa, en este desequilibrio metabólico o catástrofe metabólica, lo que consideró "lesión bioquímica" provocada por el etanol.



Como contraprueba de esta interpretación de LIEBER se pensó que la presencia de un aceptor de hidrógeno, capaz de regenerar el NAD (Nicotinamida-adenina-dinucleótido), debería determinar que la síntesis de la glucosa, tanto a partir de aminoácidos glucogénicos como de triosas, pasando por el piruvato, se realizase de manera normal. Esto ocurre ciertamente con el azul de metileno como aceptor de hidrógeno.

La administración de fructosa provoca resultados similares, aunque por otra vía distinta.

La galactosa, necesita para metabolizarse que concorra la glucosa en la reacción catalizada por la galactowaldenasa, no ejerce este efecto. La curva de galactosa, utilizada para pruebas hepáticas, se ve enlentecida en los individuos alcohólicos y también en los no alcohólicos tras la ingestión de una fuerte cantidad de alcohol.

Resumiendo, es casi seguro que el etanol, acelerando la formación de  $\text{NADH}_2$ , provoca un desequilibrio que limita la neoglucogénesis, tanto a partir de derivados de los azúcares de dos ó tres átomos de carbono como de los aminoácidos glucogénicos.

Se ha podido comprobar la influencia que el etanol podría ejercer sobre las tasas de lactato y piruvato en sangre, tomando a voluntarios no alcohólicos. Los resultados fueron que la administración de etanol provoca un descenso leve, pero inmediato, de la tasa de piruvato en sangre, que vuelve a valores normales lentamente y un incremento de la de lactato, comparativamente más elevado y de duración mucho más prolongada. Todo ello parece apoyar las interpretaciones de la teoría comentada; es decir

,hay tendencia a elevarse las tasas de lactato en sangre, a expensas del piruvato que desciende, lo cual ocurre normalmente en el citoplasma celular por la acción de la enzima ácido láctico dehidrogenasa cuya coenzima reducida es el  $\text{NADH}_2$ . Todo ello corrobora los datos innumerables en pro de la teoría de LIEBER.

## 2. Influencia del etanol sobre el metabolismo de los lípidos

La sistematización de los efectos es muy difícil, pues los resultados son con frecuencia imprecisos y contradictorios.

SCHEIG =1970.

Las alteraciones que aparecen se pueden relacionar también con la hipótesis de "lesión bioquímica" de LIEBER y se puede clasificar en los tres tipos siguiente:

- a) Efectos sobre la síntesis de ácidos grasos en el hepatocito.
- b) Efectos sobre la síntesis de triglicéridos.
- c) Utilización intrahepática de los triglicéridos y formación de lipoproteínas.

No hay duda que la presencia de  $\text{NADH}_2$ , provocada por el etanol frena la marcha de las reacciones de la beta-oxidación y acelera la síntesis mitocondrial de ácidos grasos.

La adición de acetato marcado a homogenados de hígado, procedentes de ratas en ayunas a las que se había administrado previamente alcohol, provocaba la formación de lípidos radioactivos en proporción superior a la conseguida cuando, en lugar de etanol, se administraba glucosa (REBOUCAS y ISSELBACHER 1961).

Por otra parte, con la administración preventiva de nicotilamida (500 miligr por Kg de peso/día), y que puede prevenir el déficit de NAD, la presencia de etanol no provoca incrementos de

ácidos grasos en el hepatocito (SCHEIG y ISSELBACHER 1963)

Son, todos ellos, resultados de experiencias realizadas in-vitro o con dosis de etanol única in vivo.

No obstante hay poca información sobre la síntesis hepática de los ácidos grasos en pacientes afectados de alcoholismo crónico.

El etanol ingerido parece estimular la penetración de ácidos grasos y del glicerol en el hígado aumentando la síntesis de triglicéridos (NIKKILA Y OJALA 1963)

La aceleración de las esterificaciones se asocia a incrementos de la formación de alfa-glicerofosfato que marchan paralelos con el desequilibrio de la proporción NAD<sup>+</sup>: NADH<sub>2</sub>.

El aumento de producción de alfa-glicerofosfato provoca un aumento de la síntesis de fosfolípidos, pero aumento solo es del orden de la mitad del provocado en la síntesis de triglicéridos (MENDENHALL, BRADFORD y FURMAN 1969) =

Los incrementos de la síntesis de triglicéridos cesan al suspender la administración de etanol.

BUSTOS y colaboradores 1971 comprobaron en animales etanolizados, que la supresión del alcohol frenaba la incorporación de ácidos grasos al glicerol, mientras que reanudando la ingesta, se producía de nuevo la síntesis normal o incrementada.

Es evidente que la supresión del alcohol en enfermos crónicos alcohólicos, determina que los triglicéridos almacenados en el hígado aumentan, pero frenen la síntesis de nuevos triglicéridos, dando valores por debajo de los valores normales de síntesis en sujetos no intoxicados.

Al administrar de nuevo etanol, vuelve a producirse un desequilibrio en la producción  $\text{NADH}_2$  y glicerol, de lo cual resulta que hay un incremento de nuevo de la síntesis de triglicéridos. Efectos del alcohol sobre la formación de las lipoproteínas. No están tan bien aclarado como los anteriores.

DARKEN 1964 describió que la administración de etanol, así como la de otros agentes hepatóxicos, limitaba la síntesis y liberación normales de las lipoproteínas de baja densidad.

Otros autores SOLER-OBRADOR, FERRAGUT y BACARDT 1971, parecen demostrar que el etanol no interfiere en la liberación de lipoproteínas o que en todo caso lo que provocan son aumentos.

Según BUSTOS 1970 estas opiniones contradictorias pueden conjeturarse. Este autor propuso la hipótesis de que el etanol, además de estimular la síntesis de los triglicéridos en el retículo endoplásmico, favorecería la migración de gotitas lipoproteicas, a través de la membrana, hacia la superficie celular, donde serían liberadas por exocitosis. Durante la migración normal una pequeña proporción de gotitas lipoproteicas quedarían en el citoplasma, en una especie de pool de metabolismo lento; pero el gran acúmulo de lípidos provocados por la acción del etanol sería responsable de que aumentaría la retención de lipoproteínas en el protoplasma hepático, a pesar de que también estuviera aumentada la exocitosis. O sea que el aumento de lipoproteínas en el hepatocitos es consecuencia del aumento de la síntesis de triglicéridos, y por tanto efecto atribuible a la lesión bioquímica fundamental.

Todo ello provocaría modificaciones del metabolismo lí-

pido, manifestándose a distintos niveles como en las tasas de lípidos en sangre.

Son especialmente sensibles, los ácidos grasos libres y dependen de la cantidad administrada de etanol. Cuando estas son grandes, me refiero a cantidad de etanol o individuos alcohólicos crónicos los niveles de ácidos grasos tienden a elevarse LUNDQUIST 1959, pero cuando se administran dosis relativamente bajas, tras una caída inicial pequeña, estos vuelven lentamente a línea basal.

3. La influencia que el alcohol produce sobre el metabolismo de las proteínas aparece confusa, con resultados contradictorios e imprecisos.

En diversos tratados y trabajos se refieren disminuciones de la síntesis de las proteínas tras la administración de etanol; SARDESAL y ORTEN 1968 y SARDESAL y THAL 1967) así como TSUZUKI y WATANABE 1965. En ellos se invoca una acción a través del metabolismo de RNA cuyo catabolismo aumenta. Así se explica la disminución de la síntesis de la albúmina sérica (ROTHSCHILD, ORATZ y SCHREIBER 1971) en perfusiones de hígado aislado.

Otros trabajos parecen indicar que el etanol in vitro (RUBIN, BEATTIE y LIEBER 1970) reduciría la incorporación de ácidos grasos a las proteínas estructurales de las mitocondrias aisladas en hígado normal. Este hallazgo se interpretó como un efecto directo del etanol sobre la síntesis de las proteínas de la membrana mitocondrial. Pero hay que tener en cuenta que estos trabajos se realizaron in vitro pero no in vivo, y se midieron actividades enzimáticas como señal de la síntesis proteica.

4. La influencia del etanol sobre las enzimas hepáticas, se consideran como muy importante.

La "lesión bioquímica" provocada por el etanol, según LIEBEN, no es más que una alteración enzimática referida a nivel de una coenzima. Varias son las enzimas hepáticas alteradas por el efecto del etanol.

Por ejemplo, aumentan la actividad glucosa-6-fosfatada (NELSON WAGLE y ASHMORE 1970), mientras decrecen las actividades de la fructosa-6-difosfatasa y la beta-glucoronidasa (REDEZKI 1969)

La presencia de enzimas celulares en el plasma sanguíneo es una señal clara de lesión celular; de donde se desprende que el paso de enzimas a la sangre por la acción del etanol es índice de lesión de células por el tóxico.

Las enzimas que más fácilmente aumentan su actividad en sangre por la acción del etanol son las transaminasas y la gamma glutamil transpeptidasa (KONTTINEN, HARTEL LOWHIJA 1970)

En los alcohólicos crónicos la actividad sérica de estas enzimas está permanentemente elevada.

SOLER, OBRADOR y FERRAGUT 1971 comprobaron estos valores elevados en alcohólicos crónicos, especialmente la gamma-glutamil transpeptidasa, que es la que más específicamente nos indica el estado de alcoholismo crónico.

5).- El etanol apenas influye sobre el metabolismo mineral. (VIAMONTE Y colaboradores 1972), exploraron las tasas de cloruro, sodio, potasio, magnesio y calcio en una serie de ochenta alcohólicos no encontrando variaciones dignas de tener en cuenta salvo un ligero aumento del potasio.

MENDELSON 1970, observó la producción de descenso del magnesio en sangre como consecuencia de las supresiones drásticas del etanol en los alcohólicos y también en los casos de delirium tremens, descensos que se puede relacionar con la alcalosis respiratoria, por la hiperventilación que provoca la supresión de la bebida.

NIMURA no logró hallar variaciones de las tasas de Ca y Mg, antes y después de la intoxicación etílica, aunque sí durante la misma. Estas consisten en un descenso del calcio sérico total y un aumento del magnesio total.

La bibliografía existente ofrece resultados contradictorios. Según PIE y colaboradores 1973 observó lo frecuente de las contracciones de tipo tetánico en los alcohólicos, y pensó que estaría relacionada con el metabolismo del calcio o mejor, sus niveles en plasma sanguíneo, a pesar de que los niveles del calcio no parecen modificarse sensiblemente.

Esto le indujo a pensar que el etanol disuelto en el plasma, actuaría sobre la disociación del calcio iónico o su agregación a las fracciones proteicas. Se trató de tratar de comprobar cómo el etanol modificaría la fracción dializable del calcio del plasma.

Hizo unas experiencias in vitro con plasma añadido de etanol y sometiendo a diálisis, valoró el calcio y magnesio y fósforo inorgánico en las muestras y ultrafiltrados.

Concluyó diciendo que el etanol tiende a provocar una disminución del calcio difusible y también del fósforo inorgánico, sin modificarse sensiblemente el magnesio.

Los resultados in vivo fueron concluyentes.

Llegó a la conclusión siguiente:

"El etanol no provoca modificaciones de la concentración global de los tres electrólitos mencionados, pero disminuyó sensiblemente la proporción de calcio difusible, aumentó la del magnesio, permaneciendo prácticamente inmodificada la del fósforo!"





## METABOLISMO DEL ETANOL

El hígado es el lugar fundamental del metabolismo del etanol y actúa en el 80-90 % de la oxidación del mismo. Aunque otros órganos tales como el riñón o el intestino son capaces de metabolizar el etanol, la oxidación extrahepática tiene poca importancia en la eliminación del etanol del cuerpo. En el hígado, el etanol primero se oxida a acetaldehído y éste luego se convierte en acetato. En estudios realizados empleando homogeneizados de hígado e hígado de rata perfundido, se com-prueba que el etanol se convierte en acetato casi totalmente. Es escasa la cantidad de acetato que se oxida convirtiéndose en dióxido de carbono en el hígado, debido en parte a la inhibición del ciclo del ácido cítrico por la acción del etanol. La mayor parte del acetato es acarreado a los tejidos periféricos por el torrente sanguíneo y oxidado extrahépticamente. Después de la ingestión de alcohol, la oxidación de esta substancia monopoliza casi completamente el proceso oxidativo del hígado. En cortes de hígado se ha comprobado que éste utiliza el 85 % de su ingreso de oxígeno para la oxidación del alcohol, y resultados similares se han obtenido en el hombre. Del 75 al 100 % del etanol, que desaparece durante su paso a través del hígado, se encuentra en forma de acetato en la sangre de la vena hepática. Pequeñas cantidades de etanol pueden ser metabolizadas por otras vías, tales como la esterificación acetilsulfato y como etilglucurónico. Una pequeña cantidad de etanol se elimina inalterada a través de los pulmones y los riño

nes. El carbón marcado procede del etanol se incorpora en a cetato y en algunos ácidos carboxílicos, así como ácidos gra sos, proteínas, glicerol y glucógeno. El obligado metabolis- mo hepático del etanol, junto con la falta de un control re gulador sobre la tasa del metabolismo del etnol, puede expli- car el hecho de que el hígado es el blanco principal de esta toxina.

Se han establecido tres vías enzimáticas para el metabo- lismo del etanol en el hígado. Tales son la dehidrogenasa d del alcohol, el sistema microsómico etanol-oxidante y la ca talasa.

#### DEHIDROGENASA DEL ALCOHOL

La dehidrogenasa del alcohol es una enzima de la fracci- ón soluble de la célula que cataliza la oxidación del al- cohol a acetalde-hído. Esto va aparejado con la reducción de NAD a NADH. En la rata, la dehidrogenasa del alcohol (ADH) es detectable al cabo de 18 días de gestación y la actividad adulta se alcanza 18 días después del nacimiento . Desde un punto de vista evolutivo, parece improbable que el subtrato natural para esta enzima sea el alcohol, si bien se pueden producir pequeñas cantidades de etanol por la acción de las bacterias intestinales. Otros substratos independientes del etanol son los esteroides (más los artificiales que los nat- turales) y la vitamina A, esta última probablemente tenie- ndo alguna relación la elevada actividad de ADH en la reti- na. Es interesante saber que el etanol inhibe la oxidación de Vitamina A presumiblemente por acción competitiva con la

ADH. La enzima es heterogénea y por métodos electroforéticos y cromatográficos se han distinguido 7 fracciones en el hígado humano. VON WARTEBURG y cols. han descrito una forma atípica de ADH que, a una temperatura y pH fisiológicos, tiene una actividad varias veces superior a la variedad normal. Además, el tipo predominante de ADH tiene un pH óptimo de 10,8 mientras que el ADH atípico funciona con mayor eficacia a un pH de 8,5. La sensibilidad a algunos inhibidores difiere para ambas formas; por ejemplo, la tiourea incrementa la actividad del ADH normal y en cambio inhibe al ADH atípico. En estudios realizados hasta ahora en población normal, la frecuencia de ADH atípico varía desde un 20 % en Suiza hasta un 4 % en Londres. En Chile se ha encontrado un aumento de la frecuencia de ADH en alcohólicos. Hasta ahora, las investigaciones sobre la frecuencia de ADH atípico se han limitado a las poblaciones de origen europeo y será interesante comprobar los resultados de dichos estudios cuando se realicen a otros grupos raciales tales como africanos y asiáticos. El significado funcional de esta variante de ADH es dudoso, puesto que los individuos que poseen esta isoenzima no metabolizan el etanol a una velocidad diferente de los que presentan la variedad corriente. Por otra parte, la concentración de ADH, aparentemente no es un factor limitante de la tasa de metabolismo del alcohol. Tal como exponemos más tarde, en procesos en los cuales la oxidación del etanol aumenta, tales como la glucogenosis hepática o la administración de clofibrato, los niveles de ADH permanecen invariables. Al parecer, la disponibilidad de NAD es más import

tante que la concentración de ADH. En efecto, esto significa que la tasa de metabolismo del etanol a través de la vía de ADH se halla determinada principalmente por la tasa de reoxidación del complejo ADH-NADH. Esto va apoyado por la observación de que en cortes de hígado de rata no acoplables para la fosforilización oxidativa, tales como dinitrofenol y arseniato, aumenta la tasa de metabolismo del etanol, indicando que la oxidación del NADH mitocondrial es un importante factor en la limitación de la misma.

Teniendo en cuenta que la membrana mitocondrial es impermeable tanto a las formas oxidadas como a las reducidas de nucleótido, los equivalentes reductores producidos por la oxidación de etanol en el comportamiento extramitocondrial, únicamente pueden ser trasladados hacia el sitio de oxidación en la mitocondria, por un sistema transportador. Uno de los primeros sistemas que se pensó realizaban para esta transferencia fue el transportador glicerofosfato-fosfato de dihidroxiacetona. En este sistema, los equivalentes reductores son trasladados al interior del mitocondrio por la vía del glicerofosfato derivado del fosfato de dihidroxiacetona. La dihidroxiacetona es regenerada por acción de la oxidasa del glicerofosfato. Mientras que este transportador parece ser importante en algunos tejidos tales como los músculos, que permiten el vuelo de los insectos, su significado en el hígado normal del mamífero es discutible. Sin embargo, en situaciones caracterizadas por un aumento de la actividad de la dehidrogenasa del alfa-glicerofosfato, tales como hipertiroidismo o administración de clofibrato (etil-alfa-p-clorofenoxiisobutirato), la

contribución de este sistema de transporte puede estar aumentada. Corrientemente, el sistema oxalacetato-malata, en el que la reducción de oxalacetato a malata va aparejada con la oxidación de NADH, se considera más importante. La malata, que atraviesa la membrana mitocondrial, es oxidada a oxalacetato, con una reducción correspondiente de NAD en la mitocondria. Los equivalentes reductores, posteriormente, pasan a través de la cadena respiratoria a agua. A través de la acción de la transaminasa glutámico-oxalacética, el oxalacetato se convierte en aspartato, que regresa al citosol y se reconvierte en oxalacetato. Una dificultad de concepto aparece por el hecho de que la concentración intramitocondrial de NADH es mayor que la que hay en el citosol; de esto se desprende que una transferencia a través de este gradiente deberá requerir la inyección de alguna forma de energía. Mientras que esto es cierto en el vivo, la concentración extramitocondrial de NADH es más elevada en los sistemas normales empleados in vitro que en la célula hepática intacta; esto puede explicar el hecho de que in vitro el sistema malata-transaminasa conduce a una cierta oxidación del alcohol. Apoyando este concepto, vemos cómo la adición de aldehído dehidrogenasa, in vitro, que posteriormente aumenta la concentración extramitocondrial de NADH en el citosol, ocasiona un incremento de oxidación de etanol. Los experimentos realizados utilizando inhibidores de la dehidrogenasa málica en hígado perfundido, han demostrado también que la inhibición del transportador de la malata disminuye de un modo significativo la tasa de reducción de la flavoproteína mitocondrial durante la oxidación del etanol.

Un tercer sistema para transferir equivalentes reductores a través de la membrana mitocondrial, consiste en el sistema enzimático de alargamiento de los ácidos grasos, acoplado con beta-oxidación mitocondrial. En este sistema, los ácidos grasos del citosol se alargan en la membrana mitocondrial exterior. Después del transporte del ácido graso en el mitocondrion, la beta-oxidación se une a la reducción de NAD. Entonces, el acetyl CoA puede ser convertido en citrato, que puede atravesar la membrana mitocondrial y los ácidos grasos pueden ser transferidos a la membrana externa para repetir el ciclo. Todavía no se ha investigado la posible contribución de un sistema de transporte que utiliza xilitol dehidrogenasa y xilitol.

#### SISTEMA MICROSÓMICO ETANOL-OXIDANTE (MEOS)

La administración continuada de muchas drogas que son metabolizadas por el sistema hepático microsómico conduce a la proliferación del retículo endoplásmico-libre (REL), que es el complemento morfológico de la fracción microsómica obtenida por centrifugación diferencial. La observación de que la administración continuada de etanol a ratas conduce a la hipertrofia del REL, hace pensar que la oxidación del etanol puede recurrir también en el retículo endoplasmático (RE) ORME-JOHNSON y ZIEGLER demostraron la existencia de un sistema microsómico que oxida primariamente al metanol y con mucho menor extensión, al etanol. Seguidamente, LIEBER y DECARLI aclararon las características de un sistema oxidante microsómico del etanol (MEOS), que tiene una actividad hacia el etanol diez veces superior que el sistema descubierto anteriormente. A-

demás, el MEOS es inhibido por CO, mientras que el sistema que oxida primariamente al etanol es insensible al CO. El MEOS tiene otras características semejantes a las de los sistemas microsómicos metabolizadores de drogas. Depende del NADPH y es aeróbico; su pH óptimo se halla en unos límites fisiológicos, entre 7,2 y 7,4. Como hemos remarcado antes, este difiere del ADH, que tiene un pH óptimo de 10,8 y depende del NAD. Hay algunas diferencias entre el MEOS y la mayoría de los sistemas microsómicos metabolizadores de drogas. En contraste con la mayor parte de estos últimos, el MEOS es en su mayor parte sensible a la inhibición por SKF-525 A. Sin embargo, algunos sistemas oxidantes de las drogas, especialmente los que presentan un espectro con enlace tipo 2 con los microsomas hepáticos, tampoco son inhibidos por SKF-525 A. El MEOS también es inhibido más fácilmente por cianhidro que la mayor parte de los sistemas detoxicantes microsómicos. Debe tenerse en cuenta que otros sistemas oxidantes microsómicos, tales como metil esterol oxidasa y estearil CoA desaturasa, presentan el mismo tipo de sensibilidad al cianhidro. Se ha supuesto que existe un citocromo captador de cianhidro que explique esta infrecuente sensibilidad al cianhidro. La administración crónica de etanol a ratas aumenta el contenido de dicho citocromo en los microsomas hepáticos, lo cual hace pensar que puede haber asimismo una proteína que interviene en el metabolismo microsómico del etanol.

#### OXIDACION DEL ETANOL MEDIADO POR CATALASA

La oxidación NADPH, que es una enzima existente en los mi

cromosomas hepáticos, puede generar  $H_2O_2$  en presencia de NADPH y  $O_2$ . La combinación de catalasa y de un sistema generador de  $H_2O_2$  se ha demostrado que es capaz de oxidar etanol y metanol in vitro. Un posible papel fisiológico del sistema catalasa -  $H_2O_2$  es el aumento de la oxidación del metanol consecutiva al estímulo de la producción de  $H_2O_2$ . Normalmente, la catalasa- $H_2O_2$  intermediaria existe en condiciones casi de saturación. Dado que la peroxidación de la catalasa es una reacción enzimática extremadamente rápida, el factor limitador parece ser la concentración de  $H_2O_2$ . Sin embargo, no disponemos de sistemas para medir la concentración estable de  $H_2O_2$  en el vivo y por tanto el papel de la catalasa en el metabolismo del etanol es todavía discutible. Los productos de la vía de la catalasa son los mismos que aparecen consecutivamente a la oxidación microsómica del etanol, es decir, acetaldehído y agua. En consecuencia, no se produce alteración alguna del potencial redox de la célula por ninguna vía a causa del metabolismo del etanol.

Mientras que se acepta generalmente que el ADH tiene un papel importante en el metabolismo del etanol, la posición del MEOS es discutible. Las objeciones que se oponen al concepto de oxidación microsómica se centran en tres argumentos principales:

- 1) Algunos microsomas contienen oxidasa NADPH y dado que la fracción microsómica se halla contaminada con catalasa, se ha sugerido que la actividad del MEOS representa la oxidación del etanol mediada por la catalasa en presencia de un sistema



generador de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Tal como hemos dicho antes, este argumento se halla reforzado en cierto modo por el hecho de que el MEOS es más sensible al cianuro (un inhibidor de la catalasa) que la mayor parte de los sistemas microsómicos metabolizadores de drogas. Sin embargo, los estudios realizados con diversos inhibidores no apoyan este concepto. Consecutivamente a la administración de pirazol a ratas *in vivo*, se produce una disminución de un 90 % en la actividad de la catalasa de microsomas lavados, pero esto no tiene efecto sobre la actividad del MEOS. Aún más, en estas condiciones la oxidación del etanol en presencia de un sistema generador de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> se halla intensamente inhibida. A mayor abundamiento, la actividad de la catalasa en el sistema microsómico puede ser virtualmente abolida por adición de ácido, un inhibidor de la catalasa, a una suspensión microsómica proveniente de ratas tratadas previamente con pirazol. Siguiendo este procedimiento, la adición de un sistema generador de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> no consigue oxidar el etanol. Por otra parte, permanecen dos tercios de la actividad de MEOS. Por lo tanto, parece que la inhibición de la actividad de la catalasa bloquea la oxidación del etanol, que depende de la producción de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, mientras que tiene solamente un efecto limitado sobre la actividad del MEOS. Un apoyo indirecto de que el MEOS representa contaminación de catalasa proviene de la observación de que la inhibición de la oxidasa NADPH por colato inhibe la actividad del MEOS. Sin embargo, el colato es un inhibidor inespecífico y también inhibe otras enzimas microsómicas e inactiva el citocromo P-450. Por lo tanto, la reducción de la actividad del MEOS por colato no demuestra necesariamente que intervenga un

mecanismo catalasa-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. De todos modos, teniendo en cuenta la observación de que la actividad oxidasa-NADPH aumenta por administración continuada de etanol, es aún posible que el sistema mediado por la catalasa participe de algún modo en la oxidación microsómica del etanol que se observa.

2) La idea de que la actividad del MEOS, por lo menos en parte, pueda ser debida a contaminación con ADH se basa en la observación de que un inhibidor del ADH, el 1 mM pirazol bloquea el 50 % de la actividad del MEOS. El hecho de que la actividad del MEOS se mantenga en los microsomas después de ser lavados, mientras que la del ADH es eliminada por lavado, puede explicar el hecho de que otros laboratorios no han podido confirmar estos datos. Además, después de la adición de pirazol a los microsomas hepáticos in vitro a una concentración que inhibe completamente el ADH, permanece el 75 % de actividad del MEOS.

3) Teniendo en cuenta que los resultados obtenidos en los estudios in vitro no pueden ser necesariamente extrapolados a lo que ocurre en el vivo, la contribución cuantitativa de las diversas vías del metabolismo del etanol en el animal intacto no está clara en el momento actual. La contribución del MEOS a la oxidación del etanol en condiciones fisiológicas han pensado algunos que era despreciable. Sin embargo, si se tiene en cuenta el hecho de que menos de la mitad de los microsomas están recubiertos durante el procedimiento de fraccionamiento, el MEOS podría representar alrededor del 20 % de la oxidación en el vivo. El 80 % restante puede atribuirse, en circunstancias normales, a la actividad ADH, puesto que, bajo el punto

de vista práctico, la oxidación del etanol por catalasa en el vivo parece ser insignificante. La proporción relativa del etanol metabolizado por ADH y por MEOS puede variar de acuerdo con la concentración de etanol en la sangre. el Km para ADH es 2 mM, mientras que para MEOS es de alrededor de 8 mM (concentración de etanol en sangre, 37 mg/100 c.c.), hecho que sugiere que el ADH es más efectivo en bajas concentraciones de etanol, mientras que el MEOS lo es más en las altas. A partir de experimentos realizados con cortes, LUNDQUIST ha considerado que a una concentración de etanol de 4 mM el 80 % del metabolismo del etanol puede ser atribuido al ADH, pero a la concentración de 80 mM de etanol, el ADH es responsable solamente del 25 % y el restante 75 % presumiblemente es metabolizado por el MEOS. Es tentador especular sobre las relaciones etiológicas entre ADH y MEOS. Se ha sugerido que la oxidación del etanol produce equivalentes reductores que son utilizados por el MEOS para oxidar más alcohol. Existen amplias oportunidades para el intercambio entre NADH y NADP que son mediadas por las transhidrogenasa. Además, la reducción de oxalacetato a malato con la oxidación de malato a piruvato, puede también incrementar la producción de NADPH, lo cual es un factor importante en la actividad del MEOS. Por otra parte, los estudios espectrofráficos realizados en células vivas y en cortes de hígado han puesto de manifiesto que el NADH puede también intervenir en la transferencia rápida de equivalentes reductores al citocromo P-450. Esto puede representar unas medidas defensivas para proteger contra los resultados de una excesiva producción de equivalentes reductores por acción del ADH. La par

te de oxidación del etanol que es realizada por el MEOS ocurre sin producción de energía utilizable y puede ser considerada como perteneciente al sistema detoxicante general. Así, pues, bajo el punto de vista etiopatogénico, el ADH puede ser el sistema relacionado con bajas concentraciones de substratos endógenos, incluyendo el etanol, mientras que el MEOS puede ser considerado como una parte del sistema conjunto responsable de la metabolización de los xenobióticos y que también se ocupa de manejar las cantidades "tóxicas" de etanol.

#### EFFECTOS DEL CONSUMO CRONICO DE ETANOL SOBRE EL METABOLISMO DE ESTA SUBSTANCIA

Se ha comprobado que los alcohólicos crónicos metabolizan el etanol a una velocidad superior que los individuos no alcohólicos. Este fenómeno no es debido a factores externos, puesto que la administración crónica experimental de etanol en ratas y voluntarios humanos aumenta la tasa del metabolismo del etanol. Muchos investigadores no han hallado aumento de la actividad de ADH después de ingestión crónica de alcohol en ratas, pero algunos han encontrado algún aumento de dicha actividad en condiciones similares. También se ha comunicado la existencia de una baja de actividad ADH en el hígado del alcohólico. En todo caso, como se ha dicho antes, el nivel de actividad del ADH no parece ser un factor limitador del metabolismo del etanol.

Al contrario de lo que ocurre con el ADH, la actividad del MEOS aumenta de dos a tres veces por la administración crónica de etanol a las ratas.

Algunos autores han encontrado un aumento de la actividad

de la catalasa en la ingestión crónica de etanol en las ratas. En alcohólicos humanos, la actividad de la catalasa hepática se encontró inalterada.

#### EFFECTOS DE LOS INHIBIDORES, LA DIETA Y OTROS FACTORES SOBRE EL METABOLISMO DEL ETANOL.

##### INHIBICION DEL METABOLISMO DEL ETANOL

Los inhibidos de la dehidrogenasa del alcohol, tales como el pirazol y sus derivados, disminuyen la oxidación del etanol in vivo, tanto en ratas como en el hombre. A una concentración de pirazol in vivo que inhibe completamente el ADH permanece al rededor del 25% del metabolismo del etanol, es de presumir que ésta porción depende del MEOS. La inhibición del metabolismo del etanol con pirazol, también evita la aparición de hígado graso, aunque algunos investigadores no han obtenido estos resultados. Este efecto preventivo, es otro dato a favor de que el metabolismo del etanol es el responsable del trastorno del metabolismo de los lípidos y no que ello sea consecuencia de una acción directa del propio etanol.

Una dieta con bajo contenido proteico disminuye la actividad de ADH y simultáneamente retrasa la eliminación de etanol de la sangre, pero no se ha podido establecer una relación causal. Una dieta insuficiente en lípidos no saturados, interfiere con la inducción de enzimas microsómicos. es posible que los lípidos de la dieta también sean importantes para la inducción de la actividad del MEOS.

##### ACELERACION DEL METABOLISMO DEL ETANOL

En el hombre, la fructosa acelera la oxidación del etanol cerca del doble de lo normal, posiblemente debido a que facili-

81

ta la reoxidación de complejo ADH-NADH. No obstante algunos investigadores no han conseguido producir dicha aceleración. Parecen existir unas diferencias respecto a la respuesta a la fructosa según la especie animal.

Se ha observado que la administración de clofibrato dobla la tasa de metabolismo del etanol en las ratas y aumenta hasta cinco veces la actividad de la dehidrogenasa del alfa-glicero-fosfato. La actividad específica del ADH no se modifican por la acción del clofibrato. La relación lactatopiruvato aumenta sólo ligeramente en las ratas tratadas con clofibrato. Todavía no se sabe si esta inducción de la catalasa por el clofibrato, que no se ha podido demostrar, tiene algún significado. Tampoco se ha aclarado clorfibrato activa al MEOS.

La administración de barbitúricos acelera el aclaramiento de etanol en la sangre, aunque este concepto, no está completamente claro.

Un fenómeno interesante es el gran aumento del metabolismo del etanol que se observa en los pacientes afectados de glucogenosis hepática tipo I.

#### INTERACCION DEL ETANOL Y EL METABOLISMO DE LAS DROGAS

Es un fenómeno clínico bien conocido que los individuos borrachos presentan una evidente sensibilidad frente a muchas drogas entre ellas los sedantes y tranquilizantes. Por el contrario, los alcohólicos crónicos, cuando están sobrios, son particularmente resistente a la acción de mucha droga, incluyendo también los sedantes del tipo de los barbitúricos.

El efecto de la administración aguda de la droga se ha atribuido a una acción competitiva para la oxidación de los micros

mas hepáticos cuando se dan dos drogas simultáneamente, mientras que lo sucedido en los casos de administración prolongada se explica por activación de los sistemas metabolizadores de las drogas contenidas en los microsomas hepáticos.

La interacción del metabolismo del etanol con el metabolismo de otras drogas, se observa, al administrar etanol, lo cual, ocasiona los siguientes efectos:

- 1) Hipertrofia del REL.
- 2) Incremento en la tasa de su propio metabolismo.
- 3) Inducción de otros enzimas microsómicos metabolizadores de drogas.
- 4) Aumento del citocromo P-450.
- 5) La administración aguda del etanol o la adición de una segunda droga in vitro, inhibe otros sistemas microsómicos metabolizadores de drogas.
- 6) El etanol adicionado a los microsomas hepáticos, se enlaza al citocromo P-450, lo que da como resultado una modificación característica en el espectroscopio.

## M E T O D O L O G I A



## METODOLOGIA

El camino que nos hemos propuesto es el estadístico para el estudio del Delirium Tremens en cuanto a su evolución clínica incluido su tratamiento.

La casuística comprende 104 enfermos de Delirium Tremens (D.T.) que han sido asistidos en el Hospital Universitario de Sevilla, en el periodo de tiempo comprendido entre 1975 y Mayo de 1977. En este tiempo ingresaron 85 enfermos afectados de delirios alcohólicos subagudos y 8 con cuadros de alucinosis alcohólica que no han sido incluidos en este estudio.

En los 197 casos tratados de los diversos tipos de alucinosis alcohólicas, no hubo ninguna complicación mortal y que esta mortalidad de 0% se acompañó de muy pocas secuelas.

La muestra ha sido obtenida en la Unidad Hospitalaria del Departamento de Psiquiatria del Profesor Alonso-Fernández en Sevilla, que consta de 60 camas, con un índice medio de ocupación de 46,65, un promedio de estancia por enfermo de 17,35 días y un índice de absorción de 13,5. Del conjunto de enfermos ingresados son pacientes alcohólicos y los motivos de sus ingresos son los siguientes: psicosis alcohólicas agudas y subagudas, síndromes carenciales de consideración, encefalopatías alcohólicas y tratamiento de deshabituación.

En los 104 casos revisados, el 96% corresponde a hombres y el 3,8 a las mujeres. Esta diferencia que habla a favor de los hombres es explicable por el mayor índice de alcoholismo masculino en nuestra provincia, pero también porque siendo el delirium tremens un accidente del alcoholismo crónico, todavía

no se ha hecho patente la creciente morbilidad del alcoholismo femenino.

Estadísticas posteriores ofrecerán otro aspecto distinto del actual pues el alcoholismo femenino va en un aumento rápido y de forma progresivamente creciente, igualándose también ambas formas de ingestas en calidad y cantidad.

La proporción de alcoholismo femenino se ha elevado extraordinariamente en estos quince últimos años. Antes había diez a doce hombres alcohólicos por cada mujer alcohólica.

Actualmente la proporción en algunos sectores de nuestro país es de 4 a 1 . ( Tabla I)

Esta tasa de alcoholismo femenino se halla superada en Inglaterra 3 a 1 y Estados Unidos 2,5 a 1 (ALONSO-FERNANDEZ 1973).

Entre las razones que comunica el mencionado autor entre nosotros son: la desaparición paulatina del doble código moral permisivo para los hombres e inflexible para las mujeres, la uniformidad va imponiéndose ,debilitando la censura social contra las mujeres bebedoras.

En segundo lugar que los hábitos de vida de ambos sexos han perdido sus caracteres específicos y se han aproximado entre sí por tanto la mujer española se acerca más a los lugares y objetos de la tradición masculina.

En esta muestra el 88% de los casos sufrían el delirium tremens por primera vez; un 7% habían padecido un cuadro agudo tiempo atrás; en un 4% era su tercer episodio. un caso había repetido el cuadro 5 veces.

La distribución por edades (TABLA II) ,puede observarse co-

mo la mitad de los casos, el 53,8%, se agrupan entre los 36 a los 45 años y como existe un discreto ascenso en el grupo que comprende los 51-55 años.

Nuestra distribución concuerda con las estadísticas revisadas, y es la tercera década de la vida la que muestra el comienzo de los cuadros de D.T.

Hay casos precoces, pero en la muestra que hemos manejado en el Hospital Universitario de Sevilla, constituye una rareza clínica la incidencia del D.T. por debajo de estas edades, por ello en nuestra estadística no existen pacientes con una edad inferior a los 30 años.

Todo ello concuerda con la etiopatogenia del D.T. admitida como una complicación de un alcoholismo ya crónico, que exige años de contacto con el alcohol para que la acción tóxica del mismo haga su efecto y además un ambiente de caracteres muy peculiares..E

En nuestra estadística, la edad media de comienzo se sitúa sobre 45,3 años de edad.

Estudiando los factores desencadenantes se encuentra en las muestras estudiadas ( TABLA III ) ~~las causas~~ las causas, que pueden ser múltiples, pues el organismo del alcohólico crónico, de un equilibrio biológico lábil; estas causas que se relacionan o originan un brusco desequilibrio en el ya precario estado general y desencadenan el cuadro psicótico agudo. La abstinencia de alcohol, no tiene valor alguno en nuestra casuística como causa desencadenante, en otras estadísticas por el contrario es tenida por muchos como causa principal.

Esto concuerda con los trabajos más recientes sobre el es-

stadio del D.T.

Cuando la abstinencia alcohólica acontece en este tipo de enfermos, se puede siempre constatar o bien una imposibilidad física por la postración de una grave enfermedad, un traumatismo, intervención quirúrgica, etc., o bien una voluntad de dejar de beber que traduce el malestar general prodrómico a una afección que comienza más lenta, pero que de manera progresiva alcanza su fase de estado hasta constituirse en factor desencadenante principal del cuadro delirante agudo.

En la TABLA III vemos que los cuadros infecciosos, y sobre todo respiratorios ocupan el porcentaje mayor, seguido de las crisis convulsivas, los traumatismos, las hemorragias digestivas etc.,

¶ También causas mixtas, como traumatismos-bronquitis aguda, neumonías, melenas etc, estos casos dificultan la adscripción a una u otra causa como desencadenante.

En un 3,8% se pudo comprobar que fuese el aumento brusco de la ingesta y de forma estimable, la causa desencadenante.

El determinar la causa desencadenante en cada caso, no es siempre fácil, teniendo necesidad del auxilio de exámenes detenidos y pruebas biológicas.

La etiología del proceso desencadenante debe descubrirse cuanto antes, y ello se debe a que no sólo debemos actuar sobre los desequilibrios que el propio cuadro de delirium provoca, sino que tenemos que luchar con los medios terapéuticos específicos que el caso requiera.

La opinión general en la clínica, es que ante un cuadro de delirium tremens no podemos actuar de manera rutinaria; el hacerlo así puede acarrear sorpresas desagradables que podrían haberse ~~evitados~~ evitados si en cada caso se pensara en el axioma clínico de que el D.T. lleva consigo que la disfunción metabólica está tan desequilibrada y avanzada, que no solo amenaza la función cerebral, sino la vida misma del enfermo, si es que no corregimos la situación con el tratamiento propio y oportuno.

En el 100% de los casos estudiados, se han recogido síntomas y signos estrechamente relacionados con la intoxicación crónica y dependencia biológica al alcohol, y que anteceden a la complicación aguda.

Se observa una intensificación de los mismos, días antes del comienzo del "delirium tremens", aún en los casos en que este aparece de una manera brusca, fulminante, constituyendo síntomas prodrómicos (TABLA IV) de intensidad variable y que no indican por sí solos más que el comienzo de un desequilibrio que aún puede compensarse o llevarnos a un cuadro agudo o subagudo.

Cuando sobre un fondo general de náuseas, temblor y vómitos matutinos, acompañado de insomnio, comienza a desencadenarse una inquietud creciente, con sudoración cada vez más profusa, temblor que no cede en las primeras horas del día y una disartria progresiva, debe pensarse que el síndrome psíquico está en marcha y son el prelude del cuadro psicopatológico, de dramatismo a veces tan acusado, que observamos al ingreso

del paciente en la clínica (TABLA V).

Estos síntomas recogidos en nuestra casuística de 104 casos, se han valorado de 0 a + + + dependiendo de la intensidad de presentación en las 2-4 horas siguientes al ingreso, observando su evolución posterior y su recuerdo por parte del enfermo una vez recuperado.

Los signos somatoneurológicos han servido para realizar la TABLA VI, valorándolos también como los anteriores.

El psicosisíndrome de obnubilación de la conciencia, puede iniciarse de forma lenta y progresiva con torpor intelectual, dificultad de aprehensión de la realidad, perplejidad, sugestionabilidad creciente, ligera desorientación temporoespacial, etc; o bien de manera brusca, acompañado por lo general de intenso onirismo.

En pocos casos hemos podido observar un psicosisíndrome de transición -síndrome de de WIECK y SCHEID-; cuando se ha visto, ha sido muy de comienzo, con disforia irritabilidad y tendencia a reacciones agresivas que han sido precedidas por un estado de indiferencia y abulia, y en el plano de la psicomotilidad por una pérdida de la iniciativa con reucción de la actividad motora.

Este síndrome ha evolucionado en todos nuestros casos hacia una obnubilación de conciencia ligera, pero progresiva que desembocó en un cuadro de onirismo agudo y típico en nada diferente a la muestra en general. Nunca lo hemos observado una vez instaurado el cuadro clínico completo, ni en su

rar ni en su terminación.

El grado de obnubilación de la conciencia, junto con los signos del síndrome de deshidratación 100% de los casos, la exploración sistemática buscando la causa o conjunto de factores desencadenantes y las pruebas complementarias, nos orientan sobre la gravedad del enfermo y el tratamiento que se debe indicar.

En los deterioros psíquicos evidentes recojidos en la historia con una previa afectación de la memoria, con reducción progresiva de las funciones superiores con tendencia a cometer errores groseros, distribibilidad creciente y estado confusional crónico, el pronóstico se ensombrece y ponemos en marcha una terapéutica muy enérgica.

Los exámenes complementarios analíticos y sus variaciones desde el comienzo del cuadro a la terminación, se refieren en la TABLA VII.

Si hacemos un comentario sobre la tasa de glucemia, observamos que en nuestra casuística muestra las variaciones que se reflejan en la Fig A.

Hay que señalar que la cifra de glucemia no fué inferior a 0,85 gr /mil y que la cifra media de 1,20 gr /mil es la encontrada, siendo la habitual en este cuadro y señala una hiperglucemia ligera.

Hay que llamar la atención sobre los casos de hipoglucemia, tan frecuente en los alcohólicos, a los cuales debemos aplicar una terapéutica correctora, enérgica y precoz y que <sup>en</sup> ocasiones puede

puede imitar un cuadro de D.T. ,con agitación ,reacciones agresivas,convulsiones y episodios confuso-alucinatorios que pueden desembocar en un coma mortal por negligencia en el diagnóstico clínico y biológico (ALONSO FERNANDEZ 1972,WEILL Y GORUBEN 1960),respondiendo de manera espectacular a los sueros glucosados hipertónicos.

Al iniciarse el delirium tremens se aprecia una discreta hiperuremia,hipersodemia,hipokaliemia y hemoconcentración relativa,dependiendo del grado de deshidratación que en ocasiones es muy marcado.

Si los signos clínicos de deshidratación no ceden con la fluidoterapia prescrita,no existiendo diuresis espontánea y suficiente y vemos un aumento de la urea en sangre,nos ayudamos de la medida de la presión venosa central , para realizar un aporte controlado de líquidos por via endovenosa, ,hasta normalizarla; luego atendemos al balance hídrico teniendo muy presente el grado de sudoración,polipnea consecutiva a la agitación y a la hipertermia,así como al catabolismo aumentado.

Comentando la constante de Potasio hay que señalar que no en todos los casos se ha captado hipokaliemia y que en muchos de ellos se normaliza sin necesidad de aportar CLK.

Un 15% presentó unas cifras de K inferior a 2,5 mEq/l., ,que fué normalizandose con el aporte de CLK y controles periódicos de electrolitos .

Esto tiene sumo interés,ya que se debe a la hipopotasemia, por lo general ,la muerte brusca de los alcohólicos crónicos.



El alcohol influye de una forma interesante sobre la conducta de los electrólitos, al afectar el transporte de cationes a través de la membrana celular, en el hígado y en los tejidos, causa entre otros efectos, KALANT y colaboradores 1966

de que se retenga sodio y agua intracelular con consecuente deplección de potasio y con frecuencia de fósforo y calcio.

DIAZ RUBIO 1969 comenta que la hiperglucemia puede atribuirse a una afectación pancreática, es más probable que cuando aparece tras el ingreso del alcohol se deba a la liberación de catecolaminas. y la hipoglucemia, cuya motivación es compleja y se debe en parte a que está disminuida la neoglucogénesis, a favor de la hiperlactacidemia y con probabilidad a destrucción de la glutamicodehidrogenasa.

Es característico de las hepatopatias alcohólicas, desde la esteatonecrosis a la cirrosis, que la conducta de las enzimas no están en todos los casos alteradas o son normales en nuestra muestra, pero es SGOP la que siempre está más elevada.

También hemos observado, que la sobrecarga de alcohol, en enfermos ambulatorios, con hepatopatía alcohólica se sigue, y más si la dieta es carente o pobre en hidratos de carbono, hipoglucemia y aumento de las transaminasas, en especial de la SGOT.

En cuanto a los lípidos del tejido adiposo por el alcohol está comprobado que produce una movilización, y es una de las causas de esteatosis hepática. Sin embargo otros autores en experiencias realizadas en ratas han demostrado que la movili-

está algo reducida.

Trabajos de de diversos autores NIKILLA Y OJALA 1963, MITKOV 1967, hablan en favor de que el alcohol aumenta la formación de alfa-glicerofosfato, y ello lleva consigo un aumento de triglicéridos y una disminución de fosfolípidos.

En nuestra muestra observamos un aumento de los lípidos y triglicéridos que bajan al término del tratamiento a cifras próximas a la normalidad.

En el síndrome de ZIEVE es sumamente llamativa la hiperlipemia alcohólica, que incluso llega a originar un aspecto lactecente del suero, análoga a la acusada hiperlipemia especialmente de triglicéridos que aparece en el animal tras la sobrecarga grande de alcohol. Esto sugiere que si el transporte de ~~triglicéridos~~ de lípidos desde el hígado a la sangre no está tan comprometido como podría esperarse, podría pensarse que hubiese un trastorno periférico en la utilización de las grasas.

Parece ser cierto que el alcohol lentifica la depuración plasmática de lípidos y lipoproteínas, estando esto en relación de dependencia de lipoprotein-lipasa. LOSOWSKY y colaboradores han demostrado que la concentración de esta enzima está disminuida en el alcoholico hiperlipémico, mientras que es normal en el normolipémico, ello se debería probablemente a una disminución cuantitativa o a la aparición de ~~de~~ inhibidores de la misma. La segunda hipótesis sería la más lógica porque es transitoria la hiperlipemia.

El colesterol sufre muy ligeras modificaciones, pero si existe una afección pancreática pudiera existir una colesterógenosis aumentada, esto parece haber ocurrido en la muestra nuestra, donde no hemos encontrado alteraciones muy llamativa.

## TRATAMIENTO DEL DELIRIUM TREMENS

Las pautas de tratamiento que en el Departamento de Psiquiatría de Sevilla del Profesor ALONSO FERNANDEZ se han llevado a la práctica han sido dirigidas especialmente a la deshidratación, sedación, aporte vitamínico (en especial la tiamina), medidas generales que han tendido a evitar complicaciones (especialmente cardio-pleuro-pulmonares) y protectores hepáticos, así como tratamiento de la enfermedad desencadenante.

Esencialmente hemos de subrayar la atención preferente que hemos prestado a la deshidratación, hipoxia, y posibles accidentes hipoglucémicos y a la deficiencia en tiamina.

Estos tres últimos accidentes, muy conocidos, por ser causa de muerte irreversible de la neurona.

En las TABLAS VIII, IX, y X se exponen.

### TRATAMIENTO.-

I.- Medidas terapéuticas generales: Deberemos suprimir los medicamentos no esenciales, como diuréticos, antihipertensores, anticonvulsivantes, digitálicos y corticosteroides que sólo poseen indicaciones muy precisas.

El enfermo deberá estar sedado, pero no tanto que no llegue a responder a la voz: una sedación excesiva o inadecuada puede aumentar la obnubilación de conciencia y el delirio.

Hay que administrar oxígeno a los pacientes ligeramente hipóxicos y transfusiones en caso de anemias severas.

Corregir los trastornos hidroelectrolíticos y realizar con-

troles periódicos de las constantes vitales y del estado de conciencia para que no pase desapercibida complicación grave desesperada.

En cuanto al ambiente en que debe situarse al enfermo, debemos decir que debe tener una temperatura templada, evitando la oscuridad que aumenta las ráfagas alucinatorias, así como la sujeción física que puede desencadenar un aumento de la irritabilidad del paciente.

Como medida terapéutica general, hemos empleado en todos los casos una cobertura antibiótica de amplio espectro, generalmente Ampicilina a razón de dos gramos/día, con el fin de luchar contra las complicaciones respiratorias, tan frecuentes en este tipo de enfermos.

En cuanto a la hipertermia que presenta al ingreso un gran número de enfermos, pensamos que cuando la causa no es debida a un proceso infeccioso, meticulosamente buscado, corresponde a un elemento más del síndrome de deshidratación y al enorme cantidad de catabolitos que el D.T lleva consigo.

No utilizaremos antipiréticos más que cuando la temperatura asciende por cima de los 39°, no dejando por ello de seguir buscando un foco infeccioso oculto.

## II.- Terapéutica sedativa.-

Exceptuando aquellos casos en los que el síndrome de obnubilación de conciencia es muy profundo y no se acompaña de agitación intensa, el único sedante utilizado por nosotros es el BIAZEPAN, a dosis que ajustamos dependiendo de la evolución y características del síndrome de agitación psicomo

tora y del grado de obnubilación.

En principio y si lo requiere el caso, la administración de Diazepán se administrará por vía parenteral-intravenosa e intramuscular.

La vía intravenosa se ha utilizado excepcionalmente, casi siempre durante el primer día, pasando lo más rápido posible a la vía oral de dicho producto. No creemos aconsejable con objeto de conseguir la sedación de los pacientes con delirium tremens, el empleo de medicación neuroléptica, de efectos secundarios menos controlables y de acción hepatotóxica.

### III.- HIDRATACION

Los signos clínicos y biológicos de deshidratación, que a veces son muy intensos, y que hemos observado en el 100% de los casos han de ser tratados con la máxima rapidez.

La fluidoterapia, en la mayor parte de nuestros casos, se aplica de entrada, que se va ajustando dependiendo de los datos clínicos y del estado general de paciente.

El control del balance hídrico es un dato de excepcional importancia en el tratamiento del delirium tremens.

La profusa sudoración que hemos observado en el 75% de nuestra muestra, junto con la agitación y la hipertensión, a parte de mecanismos etiopatogénicos no bien dilucidados, nos hace pensar que esta deshidratación es, en gran parte, responsable del cuadro clínico y de una de las complicaciones más graves: el delirio hiperazotémico.

Sistemáticamente instauramos al comienzo una perfusión endovenosa de suero fisiológico a ritmo rápido mientras esperamos las pruebas anclíticas, en especial las tasas de iones y la glucemia.

Como puede verse en la TABLA IX, esta medida ha sido utilizada en el 100% de los casos.

Solo excepcionalmente hemos tenido que recurrir al control de la presión venosa central, en pacientes que no respondían con una diuresis suficiente, aumentaba la tasa de urea en sangre o no mejoraban los signos clínicos de deshidratación.

Las pautas de hidratación media pueden seguirse en la TABLA IX.

#### IV.- VITAMINOTERAPIA

El aporte de vitaminas es de trascendental importancia.

En nuestros casos manejamos los complejos vitamínicos habituales, pero teniendo particularmente en cuenta el empleo de Tiamina en forma de su Coenzima-cocarboxilasa- a las dosis que oscilan entre 400 a 800 mgr en 24 horas. Además asociada a la B<sub>1</sub> administramos Acido glutámico, Arginina, Acido ascórbico, -a razón de 2 a 4 gr/24 horas, Coenzima A, todo incluido en los sueros de perfusión.

Por via intramuscular se inyectan además los complejos vitamínicos B, Nicotilamida y Protectores hepáticos.

Por lo general a las 24 o 48 horas, según la evolu-

ción del cuadro clínico y sobre todo del cuadro de deshidratación, se suspende la fluidoterapia intravenosa, pasando a una ingesta oral de líquidos, comenzada ya en la mayoría de nuestros pacientes al principio del tratamiento—proporcional al enfermo en cuanto a sus necesidades, oscilando generalmente entre dos a tres litros.

En las tablas IX y X se expresan los datos referentes al tratamiento hidroelectrolítico y al vitamínico.



## RESULTADOS .-

Los resultados fueron satisfactorios en el 100% de los casos.

El índice de mortalidad fué cero en nuestra casuística, así como el escaso número de secuelas que presentaron los pacientes afecto de delirium tremens .

El tiempo de duración del cuadro clínico, la evolución del delirium tremens, ha sido corto, salvo en dos casos, prueba de lo cual es que el 84,5% de los enfermos el cuadro agudo no sobrepasase los cuatro días , así como la duración media en días para todos los casos fué de 3,1 días.

## COMENTARIOS FINALES EN EL TRATAMIENTO DEL DELIRIUM TREMENS

A manera de conclusiones haremos resaltar algunos puntos importantes en la problemática de los delirios alcohólicos agudos , cuyo interés merece para nosotros una particular atención .

1.- De cara a solucionar en parte, el confusiónismo y sobre todo las discrepancias existentes unos autores y otros , en cuanto a los resultados terapéuticos, factores desencadenantes, evolución , secuelas y mortalidad de los delirium tremens , nos parece importante realizar un detenido análisis psicológico mediante el cual , podemos diferenciar de manera rigurosa, los accidentes agudos del alcoholismo crónico de los subagudos.

2.- La etiología del proceso desencadenante , en cuanto al pronóstico es de primordial interés, evitando de esta forma

sorpresas muy desagradable en el curso clínico del delirium tremens.

3.- Para evaluar la gravedad del cuadro clínico debemos valorar preferentemente, en nuestro criterio, los datos siguientes: el grado de obnubilación de la conciencia, los signos del síndrome de deshidratación y la agitación, además de proceso desencadenante.

4.- Las pautas terapéuticas se deben dirigir con preferencia especial a solucionar el síndrome de deshidratación, a conseguir una suficiente sedación—siempre que no sea excesiva, pues en nuestro criterio, ésta, más que favorecer, ensombrece el pronóstico—, a corregir el déficit vitamínico de estos enfermos y a impedir la aparición de consecuencias no deseables en la evolución del delirio alcohólico agudo.

5.- Por último, merecen especial atención los fenómenos hipóxicos y los posibles accidentes hipoglucémicos, tan fácilmente solucionables si son diagnosticados con prontitud y tratados

SEXOS	NUMERO DE CASOS	%
HOMBRES	100	96,1
MUJERES	4	3,8
TOTAL	104	99,9

TABLA I.- Distribución por sexos.

EDAD	NUMERO DE CASOS	%
De 30 a 35 años	8	7,7
36 a 40	28	26,9
41 a 45	28	26,9
46 a 50	12	11,5
51 a 55	16	15,4
56 a 60	4	3,8
61 a 65	8	7,7
TOTAL	104	99,9

TABLA II.- Edad de comienzo.(Edad media 45,3).

	NUMERO DE CASOS	%
GRIPE	28	29,9
BRONQUITIS	12	11,5
NEUMONIA	16	15,4
HEMATEMESIS Y MELENA	8	7,7
GASTROENTERITIS	4	3,8
CRISIS CONVULSIVAS	12	11,5
PIELONEFRITIS	4	3,8
AUMENTO INGESTA	4	3,8
ULCERA PLANTAR INF.	4	3,8
TRAUMATISMO	12	11,5
TOTAL	104	99,7

TABLA III .- FACTORES DESENCADENANTES

	∅		+		++		+++			
	N.C	%	NC	%	N.C	%	NC	%		
NAUSEAS	104	100	0	0	0	0	66	63,40	38	36,5
VOMITOS	86	82,69	18	17,30	0	0	46	44,2	40	38,4
TEMBLOR	104	100	0	0	12	11,5	46	44,2	46	44,2
INSOMNIO	104	100	0	0	18	17,3	40	38,4	46	44,2
INQUIETUD	104	100	0	0	28	26,9	30	28,8	46	44,2
SUDORACION	68	65,3	36	34,6	28	26,9	40	38,4	0	0
DISARTRIA	84	80,7	20	19,2	28	26,9	28	26,9	28	26,9

TABLA IV.SINTOMAS PRODROMICOS

	Ø		+		++		+++			
	NC	%	NC	%	NC	%	NC	%		
ENUBIACION	104	100	0	0	12	11,15	46	44,2-46	44,2	
SOS RECO MIENTOS	86	82,6	18	17,3	40	38,4	26	25	10	19,2
GESTIBILI AD	94	90,3	10	9,6	20	19,2	54	51,9-20	19,2	
RRITABILIDAD	96	92,3	8	7,6	38	36,5	38	36,5-20	19,2	
NSIEDAD	96	92,3	8	7,6	20	9,6	46	44,2-40	38,4	
GITACION	98	94,2	6	5,7	26	25	22	22,3-28	26,9	
.VISUALES	104	100	0	0	20	19,2	28	26,9	56	53,8
.AUDITIVAS	30	28,8	37	71,1-10		9,6	20	19,2	0	0
.TACTILES	38	36,5	66	63,4-10		9,6	28	26,9	0	0
ELIRIO UPACIONAL	29	55,7	46	44,2	10	9,6	28	26,9	10	19,2

PSICOPATOLOGIA

TABLA V                      SINTOMAS CLINICOS AL INGRESO

	N.C		∅		+		++		+++	
	N.C	%	NC	%	NC	%	NC	%	NC	%
SUDORACION	76	73	28	26,9	0	0	28,	36,5	19	36
TEMBLOR	86	82,6	18	17,3	10	9,6	5	9,6	33	63
HIPERREFLEXIA	86	82,6	-	-	-	-	-	-	-	-
HIPORREFLEXIA	18	17,3	-	-	-	-	-	-	-	-
POLINEURITIS	66	63,4	19	36,5	10	9,52	23	26,9	28	26,9
DESHIDRATAACION	104	100	0	0	18	17,3	48	46,1	38	36
ATROFIAS MUSCULARES	66	63,4	-	-	-	-	-	-	-	-
HEPATOMEGALIA	86	82,6	-	-	-	-	-	-	-	-
HIPOTENSION	10	9,6	-	-	-	-	-	-	-	-
HIPERTENSION	56	53,6	-	-	-	-	-	-	-	-
HIPERTERMIA	60	57,6	(temperatura media: 37,9 C.)							
OTROS SIGNOS	66	63,4								

TABLA VI.- SÍNTOMAS CLÍNICOS AL INGRESO(Somatoneurológicos)



	AL INGRESO	AL TERMINO
GLUCEMIA	1,20	0,93
UREMIA	0,46	0,27
SODEMIA	137	139
POTASEMIA	3,4	4,1
HEMATOCRITO	47,9	43,2
LEUCOCITOS	11,500	6,600
PROTEINAS TOTALES	7,3	6,3
S.O.G.P.	24,4	11,2
S.G.P.T .	15,9	8,9
KUMKEL	4,9	2,5
MC.LAGAN	6	4,6
LIPIDOS	900	700
TRIGLICERIDOS	200	175
17/CETOSTEROIDES	200 microgr	300
ACIDO URICO	5,10	4,20
COLESTEROL	300	250

TABLA VII .- PRUEBAS ANALITICAS

(CIFRAS MEDIAS)

	V. Venosa			V. Muscular			V. Oral		
	N.C	%	D.M	N.C	%	D.M	D.M	%	D.M.
Primer dia	6	5,7	10-20	56	53,8	27,1	20	19,2	18
Segundo dia				36	34,6	20	28	26,9	18,3
Tercer dia				20	19,2	24	40	38,4	19,1
Se mantiene							32	30,7	5-30

TABLA VIII.- Terapéutica sedante

(Se consignan las dosis medias en mgr/24 horas).

	V.Venosa:			V.ORAL		
	N.C	%	D.M	N.C	%	DM.
Primer dia	104	100	2	90	86,5	2
Segundo dia	104	100	1,5	90	86,5	1,5
Tercer dia	50	48	1,5	96	92,3	1,5
Cuarto dia	20	19,2	2	104	100	2

TABLA IX.- Fluidoterapia

Se consignan las dosis medias en litros/24 horas.

	V.Venosa	V.Muscular	Oral
COCARBOXILASA	600	200	-
VITAMINA B <sub>1</sub>	-	500	750
VITAMINA B <sub>6</sub>	200	500	750
VITAMINA B <sub>12</sub>	300	2,000	1,500
VITAMINA C	2,000	-	3,000
COENZIMA A	2,000	-	-
L-ARGININA	5,000	-	-
ACIDO GLUTAMICO	2,500	-	-

TABLA X.- APORTE VITAMINICO, AMINOACIDOS Y COENZIMAS

(Se consignan las dosis medias en mgr/24 horas y mcgr/día)

Núm de dias	Núm de casos	%
2	20	19,2
3	48	46,1
4	20	19,2
5	8	7,6
6	6	5,7
7		
8		
9		
10		
11		
12	2	1,9
TOTAL	104	99,7

TABLA XI.-

## DURACION DEL CUADRO CLINICO

DURACION MEDIA = 3,1 dias

## DELIRIUM TREMENS

La relación existente entre el alcohol y el Delirium Tremens se establece en el año 1819 por RAYER, al realizar la historia descriptiva de este cuadro, y llamando la atención sobre la concordancia con el alcoholismo crónico.

SUTTON, años antes individualizó este síndrome clínico en marineros británicos contrabandistas de bebidas alcohólicas; no obstante no relacionó su cuadro clínico con el alcohol.

DUPUYTREN, 1826, describe la presentación de cuadros de Delirium Tremens después de traumatismos y de intervenciones quirúrgicas, pero no advierte su origen alcohólico en estas complicaciones, denominando a ellos "delirium nerviosos tramáticos".

MAGNAN y REGIS estudian y describen las diferencias esenciales entre el delirium tremens y los delirios febriles agudos.

El Delirium Tremens ha sido estudiado anatomopatológicamente y desde otros puntos de vista como el patogénico, biológico, clínico y psicopatológico.

Actualmente existe una profusa y compleja historia evolutiva acerca de los conceptos básicos de estos cuadros: tanto en lo que se refiere a su etiopatogenia como a los criterios pronósticos y de tratamiento. A pesar de ello, no existe concordancia en los aspectos citados entre las diversas escuelas, y entre unos autores y otros; y a pesar de los muy completos estudios anatomoclínicos y de las brillantes descripciones psicopatológicas, -en especial de la escuela francesa-, existe todavía un verdadero confusiónismo que afecta incluso a los aspectos terapéuticos básicos.

Actualmente el delirium tremens está siendo revisado de manera exhaustiva y es tomado como modelo de Psicosis sintomática por su específica y rica psicopatología .

Hay que hacer notar ,que en terreno terapéutico se ha realizado un gran avance pues el pronóstico antes tan sombrío sólo hace años ,la mortalidad ha bajado a cifras muy bajas,claro es que aplicando la terapeutica de urgencia precisa.

También hay que señalar ,la disminución de forma espectacular , de las complicaciones y secuelas que estos cuadros agudos acarreaban con frecuencia.

Hoy las tendencias se inclinan a delimitar,de forma precisa,los accidentes agudos de los subagudos,en los que se incluyen los episodios confuso-oníricos fugaces,los subdeliriums y los delirios subagudos-,por considerarlos cuadros distintivos ,con síndromes biológicos específicos y con un riesgo vital muy importante en los primeros.

### 1.1. FACTORES DESENCADENANTES

Las causas desencadenantes pueden ser múltiples, pues se trata de un organismo crónicamente intoxicado , con un equilibrio biológico muy deteriorado,por lo cual el desencadenamiento psicótico es la regla.

La abstinencia alcohólica(síndrome de privación)que en otros estudios consultados es considerada como causa principal,en nuestra casuística no ha tenido mas que escasa importancia.

Es de hacer resaltar,que la abstinencia etílica como consecuencia de una imposibilidad física ante una grave enfermedad,un traumatismo,una intervención quirúrgica,una crisis convulsiva,o un malestar general progresivo que en muchos casos

constituían síntomas premonitorios de una afección banal ó de un proceso serio, pero de instauración de manera lenta y progresiva.

Entre los factores desencadenantes (TABLA I) encontramos toda una serie de procesos: desde la gripe a un hematoma subdural

En general coincide con las publicaciones y revisiones actuales; los procesos infecciosos respiratorios, vienen a constituir casi el 50% de los factores, siendo de notar que su diagnóstico se hizo en las primeras 24 horas, por consiguiente no fué debido a complicaciones en cuadros clínicos instaurados.

Se pueden distribuir en tres categorías los factores ó causas desencadenantes:

- a) los de diagnóstico mas frecuentes.
- b) los de difícil diagnóstico. (TABLA II)
- c) las formas asociadas.

Estas últimas (PACAUD 1956 ) son aquellas en los que los factores desencadenantes pueden dar síntomas muy próximos a los del delirium tremens por sí mismo, como obnubilación de la conciencia y onirismo. Es de vital importancia, pues todas estas formas entrañan una gravedad manifiesta, que los síntomas propios de las psicosis alcohólica aguda, no enmascaren los del proceso fundamental: para lo cual se precisa un minucioso estudio psicopatológico y una revisión clínica y biológica.

La historia clínica detallada facilitará el diagnóstico en todos los casos.

Dentro de las formas asociadas tenemos que distinguir:

- a) aquellas en las que los signos de obnubilación de la conciencia, agitación y ráfagas alucinatorias primeras, son debidas al proceso fundamental y en las que posteriormente se instaura el delirium tremens.



b)Otras en las que el delirium tremens se instaura de manera brusca,asociando sus síntomas somáticos y psíquicos a los cuadros desencadenantes.

Estas últimas son muy poco frecuentes en sentido estricto:generalmente ,la historia clínica recoge síntomas que anteceden a los propios atribuibles al cuadro delirante alcohólico.

Un detallado estudio psicopatológico(cuando los somáticos son dudosos), nos orientará debidamente.En resumen es fundamental el estudio de la obnubilación de conciencia y al máximo en estas formas asociadas,del onirismo .

Las formas asociadas mas frecuentes son:

-a la meningitis tuberculosa.

-a un traumatismo craneoencefálico.

-a a una hemorragia meníngea.

a un tumor cerebral

-a una poliomielitis.

a un hematoma subdural.

a un A.V.C.

	Número de casos	%
GRIPE	16	15,38
BRONQUITIS AGUDA	16	15,38
NEUMONIA	16	15,38
GASTROENTERITIS	4	3,84
PIELONEFRITIS	4	3,84
HEMATEMESIS y/o Melenas	12	11,54
TRAUMATISMOS	12	11,54
T.CRANEOENCEFALICOS	4	3,84
CRISIS CONVULSIVAS	12	11,54
TUMOR CEREBRAL	2	1,92
HEMATOMA SUBDURAL	2	1,92
AUMENTO INGESTA	2	1,92
INDETERMINADO	2	1,92
<b>TOTAL</b>	<b>104</b>	<b>99,96 %</b>

TABLA I.- FACTORES DESENCADENANTES,

FACTORES DESENCADENANTES DE DIFICIL DIAGNOSTICO

- NEUMONIA SILENCIOSA
- NEUMONITIS.
- DELIRIUM POSTFEBRIL
- +TBC PULMONAR
- HEMATOMA SUBDURAL
- T.I.A.
- INFARTO INDOLORO
- TUMORES MALIGNOS
- LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCAL
- ENFERMEDAD DE HODGKIN
- TROMBOSIS VENAS SUPRARRENALES



TABLA II. FACTORES DESENCADENANTES DE DIFICIL  
DIAGNOSTICO.

## 1.2. ASPECTOS PSICOPATOLOGICOS.

El delirium tremens tiene como rasgo básico fundamental , en su aspecto psicopatológico, la alteración de conciencia en el sentido de una obnubilación ,acompañada de intenso onirismo - es decir- de una actividad psíquica automática-móvil, semejante al sueño.

Lo que caracteriza al delirium tremens frente a otros "delirium acutum", es precisamente su intensidad y especificidad de los fenómenos oníricos en una conciencia con obnubilación ligera o media.

La conciencia onírica trastorna todos los aspectos de la vida psíquica, dependiendo del grado de obnubilación de conciencia y fluctuante con los contenidos oníricos de esta, en una relación recíproca: la alteración de la afectividad-ansiedad, irritabilidad, miedo, pánico-, condiciona la producción onírica y los materiales psíquicos de esta influye sobre el estado emocional del enfermo, cuyo grado ligero de obnubilación se constituye aquí en determinante de la alteración global del cuadro psicótico, .

En un grado ligero de obnubilación prevalece la perplejidad, sujetabilidad y la ansiedad, a veces con una cierta fascinación y euforia inestable, una discreta desorientación temporo-espacial fluctuante en el marco de vivencias confusas que se le escapan al enfermo, por un déficit de atención-memoria, como consecuencia de la alteración de conciencia. La sugestionabilidad, perplejidad, dificultad de adecuación con la realidad, ansiedad e inquietud, predominan y matizan este estado de obnubilación ligera de conciencia.

De manera progresiva, en ocasiones de forma brusca, la sugestionabilidad desaparece; la perplejidad se convierte en confusión; la ansiedad en irritabilidad; la fascinación eufórica ya no existe; la inquietud deja paso franco a la agitación psicomotriz. La desorientación temporoespacial es ya completa, con falsos reconocimientos fugaces y alternantes de personas y lugares: la conservación de la identidad propia es la regla.

El curso del pensamiento, primero oscuro, luego desordenado, caótico-, inconherente, matiza la obnubilación de conciencia de grado medio que suele ser la que caracteriza al delirium tremens ya plenamente constituido.

Existe, por tanto, una transformación formal del campo vivencial, cuya estructura se desorganiza, de manera que se pierda la libertad frente a vivencias que un mundo caótico impone a un enfermo que ha perdido la claridad, agudeza y nitidez: la ordenación y completud que caracterizan al campo vivencial de una conciencia lúcida.

Cuando la obnubilación se instaura de manera lentamente progresiva, en vez de ansiedad se observa apatía: el pensamiento es iterativo, con perseverancia ideativa; recelo y desconfianza asientan sobre un fondo de lentificación generalizada, una gran confusión y un déficit atención-memoria muy profundo.

El paciente permanece silencioso: cuando habla lo hace de manera iterativa e inconherente; no existe sugestionabilidad, siendo reacio a todo contacto, a veces, francamente negativista a cualquier exploración simple; con frecuencia sufre accesos de irritabilidad, para caer de nuevo en un mutismo receloso.

En estos casos -en los que de entrada la obnubilación es más profunda que la intensidad del onirismo, que a veces no se capta-, es preciso recoger datos que nos orientan sobre la posi-

-bilidad de una historia vivencial que presente una afectación ya seria de las funciones intelectuales por impregnación alcohólica, ó bien una encefalopatía incipiente o manifiesta. Si el onirismo se instaura sobre este fondo de obnubilación media-profunda de conciencia, es entonces difícil discernir si se trata de un delirium tremens atípico, el comienzo onírico de una encefalopatía, o un cuadro agudo en una encefalopatía ya constituida. Sólo la historia clínica, una detallada exploración somática y la posterior evolución del cuadro clínico, nos daran el diagnóstico correcto.

En raras ocasiones, el comienzo de un delirium tremens toma caracteres bien distintos. No existe obnubilación de conciencia, de manera que falta aquí el rasgo más característico de las psicosis sintomáticas.

La capacidad de atención, de fijar nuevos hechos y recordar lo vivido, así como la orientación temporoespacial, están intactas. Sobre esta conciencia lúcida se monta un agudo síndrome paranoide ó paranoide-alucinatorio; este síndrome esquizofreniforme - en ocasiones muy parecido al bouffée delirante -, plantea dudas diagnósticas importantes. Sin embargo, suele evolucionar, en un plazo variable, hacia una discreta pero perceptible obnubilación de la conciencia: sobre la profunda alteración afectivo-instintiva que otorga el síndrome paranoide-alucinatorio agudo se va desestructurando de manera progresiva la capacidad de reflexión, la ordenación psíquica, la orientación alopsíquica y temporoespacial, la capacidad de atención y todo aquello que caracteriza la lucidez de conciencia

En conjunto, el síndrome paranoide deriva hacia un síndrome de intensa agitación psicomotora. De manera brusca se instaura un onirismo, que si bien matizado por componentes paranoides, no difiere mucho del que encontramos en otros delirium tremens típicos. En todo el material estudiado, no hemos encontrado este comienzo sin obnubilación (síndrome de transición de WIECK Y SØHEID), no derivara hacia una obnubilación ligera-media de conciencia. Solo cuatro casos de nuestra casuística, presentaron este tipo de comienzo de un delirium tremens.

Respecto al comienzo y evolución de la alteración de conciencia, hay que señalar que es muy variable. En unos casos el comienzo es de forma irregular; es posible recoger datos de episodios de obnubilación nocturna unos días antes del comienzo del cuadro agudo. En otros, el comienzo es fulminante, instaurándose una obnubilación media de conciencia después de una crisis convulsiva tónico-clónica de unos minutos de duración, que señala desde un principio la gravedad del cuadro.

En otros casos se llega al cuadro agudo después de recorrer fases de subdelirium y delirio subagudo: esto no suele ocurrir se instaura una terapéutica correcta y no se presentan complicaciones. Porque el cuadro de delirium tremens, se distingue del subdelirium y del delirio subagudo, no sólo en los aspectos psicopatológicos distintivos, con una relación muy especial entre la obnubilación y el onirismo, sino por el conjunto del cuadro clínico, en el que desde un principio, se observa un aspecto especial de gravedad, con alteraciones somáticas muy marcadas.

Pasamos a una revisión bibliográfica de los posibles diagnóstico diferenciales (TABLA III) y a una revisión de la secuelas del episodio agudo (TABLA IV),

El delirium tremens, como toda psicosis sintomática, entraña un grave riesgo para la vida. Importa sobre todo, saber que cualquier cuadro similar al delirium tremens, encierra también un pronóstico grave. Es preciso afinar y clarificar al máximo porque el tratamiento específico, en ocasiones muy dispar y muy complejo, se debe poner en marcha urgentemente.

En la casuística nuestra no hemos tenido secuelas post onírica: ni transitoria ni permanente, . . .

En ningún caso el delirium tremens fué seguido por una encefalopatía: no se encontró secuelas neurológicas importantes, ni tampoco déficit o deterioro intelectual evidente a la exploraciones clínicas habituales.

El índice de mortalidad ha sido 0% y resaltamos que se trataban de delirium tremens con su cortejo de alteraciones somáticas muy manifiestas, .

En más del 60% , los factores desencadenantes conllevaban una gravedad por si mismo de máxima importancia, y , en algunos casos un riesgo vital claro.

Es imprescindible resaltar las complicaciones tan frecuentes en el delirium tremens y que el análisis psicopatológico puede hacernos evidente, antes que la exploración física y biológica se lleven a cabo, que un grave trastorno está sucediendo y poner remedio al mismo.



DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

- EMBRIAGUEZ ATIPICA
- ENCEFALOPATIA HIPOGLUCEMICA
- MENINGITIS TUBERCULOSA
- ENCEFALOPATIA DE GAYET-WERNICKE
- PRECOMA Y COMA HEPATICO
- INTOXICACION DROGAS ALUCINOGENAS
- ENCEFALOPATIA PORTO-CAVA -A.V.C.
- ARTERIOESCLEROSIS CEREBRAL: T.I.A.
- HEMATOMA SUBDURAL AGUDO
- HEMORRAGIA MENINGEA
- HEMATOMA SUBDURAL CRONICO
- DEMENCIA PRESENIL ALZHEIMER
- BOUFFEES DELIRANTES
- TUMOR MESODIENCEFALICO
- COMA HIPOPOTASEMICO
- COMA HIPONATREMICO
- TROMBOSIS SUPRARRENAL
- DELIRIO FEBRIL AGUDO

Tabla III. Diagnostico diferencial.  
(Revisión bibliográfica).

SECUELAS DEL EPISODIO AGUDO

-CERTIDUMBRE TEMATICA POSTONIRICA

-                    -TRANSITORIA  
                       -PERMANENTE

-PSICOSIS POSTONIRICAS (DELMAS)

-CELOTIPIA  
 -ESQUIZOFRENIFORMES

-ALUCINOSIS DE WERNICKE

-ALUCINOSIS TRANSITORIA (MARTIN-SANTOS)

-PSICOSIS DE KORSAKOW

-ENCEFALOPATIA DE GAYET-WERNICKE

-DETERIORO ALCOHOLICO SIMPLE

**P-PSICOSIS ESQUIZOFRENICA**

TABLA IV. Secuelas del episodio psicótico agudo  
 (revisión bibliográfica)

## 2. ALUCINACIONES EN EL DELIRIUM TREMENS

El delirium tremens es un delirio alucinatorio agudo constituyendo los fenómenos alucinatorios una de las características más específicas de su cuadro clínico.

### 2.1. Primera alucinación

Existen tres formas básicas de aparición:

1) Fulminante.- Generalmente después de una crisis convulsiva con pérdida de conciencia, aparece de forma brutal todo el cuadro psicótico alucinatorio agudo, sin que exista un período de lucidez de conciencia tras la crisis.

Esta forma de comienzo-que también hemos visto tras un traumatismo craneoencefálico-, constituye el 8% de nuestra casuística.

2) Aguda.- En un terreno alcohólico y con escasos síntomas premonitorios, aparece de forma súbita el trastorno de conciencia y todo el cuadro delirante alucinatorio. Esto ha ocurrido en el 30% de la muestra.

3) Progresiva.- Existe un trastorno de conciencia muy discreto que, de manera larvada, va incrementándose poco a poco, de forma intermitente, con ráfagas alucinatorias de aparición nocturna, hasta desembocar en el cuadro agudo de aparición progresiva creciente. Esta forma-con algunas variantes-, constituye el 62% de la muestra.

En cualquier caso, los primeros fenómenos alucinados, en la esfera visual, vienen caracterizados por la presencia de figuras humanas. Esto, que es válido del todo para los cuadros de aparición progresiva, no lo es tanto para los de comienzo fulminante o agudo, donde la figura humana es una es

es unamas entre las múltiples existentes. No obstante, en el 30% de los casos de comienzo agudo, hemos podido constatar que el primer fenómeno alucinatorio contenía imágenes humanas.

En 76 casos ,de los 104 de la muestra estudiada, se pudo estudiar y analizar esta primera alucinación visual con resultados que ahora detallamos:

a) Las figuras humanas alucinadas, en todos los casos ,estaban bien configuradas, con apariencia de normalidad perceptiva, es decir, bien estructuradas.

b) En ningún caso las figuras las figuras humanas articulan palabras

c) En el 100% de los casos, las figuras son móviles: concordantes con la normalidad en un 85% de las descripciones; con movimientos anormales rápidos y discordantes, en el resto.

d) Las relaciones que estas personas guardan con el enfermo, quedan así reflejadas:

- personas conocidas	10%
- amigos	10%
- familiares	5%
- personas desconocidas	75%

e) La actitud de estas personas respecto al enfermo, es variable de un momento a otro; en conjunto, señalamos:

- amigables	4%
- neutras	20%
- ambiguas	52%
- amenazadoras	24%

Esto parece indicar que el índice de ansiedad y temor, en estos primeros, está todavía escaso.

En cuanto a la presencia de otras imágenes alucinatorias junto a la humana configurando o no una escena ,vemos:

- personas solas	5%
- varias personas	20%
- con animales	35%
- con objetos	40%

f) En sólo dos casos, la primera alucinación era heutoscópica.

## 2.2. Tipos de alucinaciones.

En nuestra casuística observamos en conjunto, los siguientes tipos de alucinaciones con el porcentaje indicado:

-Visuales	100%
-Auditivas	28.8%
- Táctiles	36.5%
-Kinestésicas	94,2%
-Olfativas	3,8%

Ofrecemos ahora una relación de algunas de las alucinaciones, complejas y detalladas, referidas por los enfermos (excepto las táctiles, que tendrán referencia aparte):

Visuales: mosquitos, moscas, <sup>mosquitos</sup> gigantes, avispas, arañas, pájaros, palomas, gorriones, gatos, perros, zorros, enanos, gigantes, agua, rios, hilos, telas de araña, serpientes, lagartos, lagartijas, pelos, hormigas, niños, curas, prostitutas, guardias civiles, militares, cerdos, toros, muñecos, camiones, coches, caballos, cámaras fotográficas, barcos, nazarenos, bandadas de romanos, un partido de futbol, aviones, riadas, incendios, animales complejos y "raros", etc

Las observadas con mayor frecuencia, han sido:

- mosquitos, hormigas, arañas, avispas, insectos, mixtos y complejos.

-hilos ,alambres telas de arañas,redes y serpientes.

-personas amenazadoras,compañeros de trabajo.

-incendios y riadas.

pájaros,aviones,coches y camiones.

b) Auditivas:

Truenos,"chisporroteos",gritos,ruidos de motores (coches y aviones),bandas de música,cante flamenco rugidos.

c)Kinestésicas: correr,volar,andar,ir en tren,ir en barco, ir en coche,navegar por rio,remar en una barca,terremotos.

c)Olfativas:

olor a quemado y a gasolina.

### 2.3 Características de las alucinaciones

El cuadro alucinatorio del delirium tremens es muy típico y específico.Tanto es así,que es el cuadro alucinatorio el que nos puede orientar ,la mayor parte de las veces ,sobre el diagnóstico,en la práctica clínica cotidiana.

El delirium tremens es una situación compleja,en donde todo es visualizado:gran parte de lo vivido se actualiza,visualizándolo con una gran carga afectiva.

Las alucinaciones pueden ser simples y complejas.Junto a las alucinaciones visuales,aparecen fenómenos alucinatorios de los otros órganos sensoriales,mas o menos complejos y muchas veces en relación con lo alucinado visualmente.

Las características más específicas,entendemos que son:

a) el carácter móvil de lo alucinado.Hombres ,animales, y cosas se mueven y se desplazan,generalmente con rapidez: a veces,de forma vertiginosa.Consecuencia de esta movilidad y fugacidad de las alucinaciones,son los cambios de vivencias y actitudes del enfermo:así, puede mostrarse ansioso,suplicante,irritabilidad,esivo o festivo en un corto espacio de tiempo.

b) el caracter penoso de lo alucinado. Al comienzo del cuadro el enfermo puede mostrarse como un fascinado visionario, sin embargo, cuando el episodio psicótico se encuentra en su fase de estado, las alucinaciones tienen un caracter penoso, de agradable terrorífico.

c) gran riqueza alucinatoria. Las alucinaciones son múltiples, cambiantes, con relación de sentido o sin ellas, pero en ráfagas, que ocasiones se hacen continuas, muy características de los cuadros alcohólicos.

d) el "trabajo alucinatorio". La dramatización de las alucinaciones es típica del delirium tremens. El abigarrado conjunto alucinatorio parece tener un sentido: el que el propio enfermo va construyendo, formando así una trama delirante, en ocasiones compleja y barroca. Se desarrollan aventuras, peripecias, situaciones dramáticas o grotescas; existiendo, con frecuencia, unidad de acción y significación temática que organiza las escenas que se suceden. El enfermo nunca es pasivo espectador de sus alucinaciones: gritará, protestará, agredirá, huirá dependiendo de lo que esté alucinando.

#### 2.4. DELIRIO OCUPACIONAL.

Ya en el periodo de estado del cuadro alucinatorio, cuando los fenómenos alucinatorios ocupan todo el campo perceptivo y el distanciamiento de realidad es completo, surge un periodo en el que un tema se hace permanente preocupación del trabajo alucinatorio del enfermo. La estabilidad temática alcanza aquí su mayor grado, así, como generalmente, su mayor resonancia afectiva. El enfermo vive su ocupación laboral habitual, pero se trata de los trabajos más penosos, las tareas más dificultosas o peligrosas.

Pide ayuda, dirige la maniobra, grita a los compañeros .

Una y otra vez intenta hacer algo: en ocasiones lo logra, pero con frecuencia todo su trabajo se le viene ~~abajo~~ abajo.

Tiene que comenzar de nuevo: sus compañeros no parecen apreciar toda la importancia que tiene aquello. La obra de le derriba ,el agua arrastra lo que parecía tener ya organizado; los objetos de le escapan de las manos, cuando no se lo quitan .Nada parece salirle bien, nadie le ayuda: lo sujetan, lo distren ,le tiran las cosas. Siente los utensilios de su trabajo en las manos que se le convierten en animales, que no sirven.

Otra vez lo intenta: tiene que hacer, mucho que hacer.

Estas fases del episodio psicótico-tan característico-está llena de alucinaciones de todo tipo y reúnen, en conjunto ,~~los caracteres~~ los caracteres más específicos del alucinar en en el delirium tremens.

No existe otro periodo en el que la estabilidad temática sea tan intensa: es casi imposible sustraer al enfermo de su temática; todo lo integra en su delirio profesional. El inducir alucinaciones encuentra aquí gran facilidad, por la tendencia de este periodo a la producción onírica-, pero rara vez se logra inducir fenómenos alucinatorios-visuales ,auditivos o táctiles-, que no tengan relación con el tema básico de preocupación del enfermo.

El delirio ocupacional, sin embargo, no lo hemos encontrado en todos los casos, pero aparece en más del 90% de ellos.



## ALUCINACIONES TACTILES

DE los 104 casos estudiados, 38 presentaron alucinaciones táctiles durante su episodio psicótico agudo, correspondiendo al 36,5% de la casuística .

La frecuencia relativa es muy variable: se observó desde el enfermo que presentaba un conjunto de alucinaciones táctiles y viso-táctiles, al enfermo con ráfagas muy cortas en escasos momentos del delirium tremens.

La realidad es que comparando la frecuencia individual, en relación a las alucinaciones visuales, se comprueba la escasez. Las táctiles puras son muy escasas y las ráfagas de larga duración , al modo de las visuales, no aparecen.

EY(1973), opina que la frecuencia de ambas está falseada .La comunicación de la alucinación táctil , sus mecanismos de manifestación externa, son más sutiles que los de las visuales o auditivas y por otra parte hay un enmascaramiento u ocultación de las alucinaciones visuales sobre la producción táctil.

En relación a la edad de los sujetos estadísticamente encontramos los resultados siguientes.

La edad media estadística para todos los casos de delirium tremens es de 42,25 años, .

La edad media estadística de casos que no presentaron alucinaciones táctiles es de 38,75 años;

La edad media para los casos que presentaron alucinaciones táctiles es de 45.57.

Entre los 30-50 años presentan alucinaciones táctiles un

un 23,08 % y entre 51-65 años presentaron el 76.92% de los casos.

Resumiendo la frecuencia es mayor ,para la aparición de alucinaciones táctiles ,en los sujetos de mayor edad.de la muestra.

Estado de conciencia y alucinaciones táctiles relacionados con el global y con el relativo a mayor frecuencia individual de presentación.

Según los estudios realizados la relación Obnubilación-Alucinaciones táctiles ,se puede afirmar que la presentación de alucinaciones táctiles no guarda relación con la obnubilación,.

La obnubilación condiona la génesis de las alucinaciones táctiles pero su intensidad no interviene en la aparición de mayor o menor frecuencia de alucinaciones táctiles.

Agitación psicomotriz y alucinaciones táctiles muestra una correlación significativa,pudiendose afirmar que a mayor agitación psicomotriz ,mayor aparición de alucinaciones táctiles.

En cuanto a la localización de la alucinaciones se puede observar en orden de frecuencia la siguiente:

Miembros inferiores	100%
Miembros superiores	26,5%
Manos(dedos)	52,6%
Bucofaringeas	10,5%
Cabeza	5,2%

En cuanto a la forma de presentarse :

Fugaces	94.7%	Intermitentes	100%
Fijas	5,3%	Unica	47.3%
Continuas	0%	Múltiple	26,3%
		Asociadas	26,3%

Resumiendo.:

En el 100 % de los casos se localizaron en los miembros inferiores. En el 52.6% en las manos (Dedos, interdigitales)  
En un 94,7% la localización fue fugaz y en un 100% intermitente y ran casi la mitad de los casos tuvo una localización única (miembros inferiores ,manos, etc) para decir exactamente en 47,3% de los casos.

### TEMATICA DE LAS ALUCINACIONES

En cuanto a la estabilidad tematica:

La temática uniforme fue del 94.7% y Múltiple 5.3%

La variación respecto a la modalidad temática alcanza una gran frecuencia para las picaduras (94,7%) y la reptación (52,63%)

El prurito se presentó en el 47,36%

En menor proporción figuran en el estudio realizado por el Dr Guerrero Torre , la modalidad parestésicas 21,05%  
Roce 26,31% ,Peso 5,26% y Térmica 21,05%.

### Cualidades específicas

Respecto al movimiento.: Inanimados 0% ,Animados 100%

En cuanto a la modalidad emocional: Neutra 0%,Agradables 0%  
Angustiosas 100% y Terroríficas 58%

En Resumen se puede decir que el 100% la alucinación táctil es interpretada como objeto animado y que la tonalidad es siempre angustiosa-terrorífica.

Respecto al momento de aparición : Aparecen en un estado de obnubilación ligero, al comienzo del cuadro , o bien en un estado de obnubilación medio-profundo.

### Clasificación.-

Las alucinaciones táctiles pueden presentarse

aisladas o bien acompañada de una alucinación referente a otro órgano sensorial (pudiendo o no tener relación en la presentación, en la temática y en su degradación)

En resumen

Alucinaciones táctiles	15,78%
Viso-táctiles	84,21%
Audo-táctiles	0%

### DEGRADACION DEL PROCESO ALUCINATORIO

La disolución del proceso delirante-alucinatorio se puede distribuir en dos grupos:

Disolución por crisis	15,58%
Disolución por lisis	82,69%

Las fases del proceso degradativo del cuadro alucinatorio ,mediante el estudio fenomenológico fueron las siguientes:

1)Disminución de la resonancia afectiva.

El enfermo vive menos angustiosamente sus alucinaciones que tienden a tornarse temáticamente neutras. La tensión afectiva es menor, disminuye la irritabilidad, la ansiedad, y el miedo. Los fenómenos alucinatorios parecen presentarse cada vez con menor frecuencia, de manera intermitente. la inducción de alucinaciones táctiles, las primeras en desaparecer, ya no es posible. Existe un acercamiento hacia un estado de ánimo mas estable ,pero aún intermitente.

2)Laxitud de la referencia.

Los fenómenos alucinatorios, temáticamente neutros o menos angustiosos, pierden su fuerza de referencia al yo. La alucinación es vivida con menos interés, no ocupa todo el campo de la conciencia

ciencia ;en ocasiones el enfermo parece desinteresarse por ellas ;en otras,un simple espectador. No existe ya el característico "trabajo" alucinatorio de los delirios alcohólicos.

Aún no existe crítica alguna de las alucinaciones,de manera que la vivencia de realidad y la certidumbre permanecen. Sin embargo,la perdida de la referencia del al yo es una de las bases de las primeras críticas de las ráfagas alucinatorias que posteriormente acontezcan.

3)Disminución de la certidumbre.

Concordante con el nivel de conciencia,que en esta fase es intermitente,se produce un curioso fenómeno acerca de la certidumbre en las alucinaciones que se le presentan al enfermo. La disminución de la resonancia afectiva y la laxitud referencial,provocan un alejamiento afectivo de la alucinación. Sin embargo,se produce una oscilación real-irreal,en relación con el ascenso-descenso del nivel de conciencia y con la pregnancia de la forma alucinada. Esta bipolaridad real-irreal es exclusiva de las alucinaciones visuales: nunca se ven en las t tactiles,probablemente porque exige un grado de agitación,tensión emocional y obnubilación de conciencia,que en este periodo no concurren .

d)Alogenización alucinatoria.

Esta fase,con frecuencia descrito en las psicosis esquizofrénica,se observan en los momentos de ascenso del nivel de conciencia y referidas a las alucinaciones acaecidas en un intervalo anterior.Cuando el acercamiento a la lucidez de conciencia es ya próximo,algunos fenómenos alucinatorios son recibidos con conciencia de su morbosidad psicopatológica: es decir comp

acaecidos, al yo, pero extraños al mismo. Esto último lo hemos observado alguna vez para las alucinaciones visuales; nunca en las táctiles.

Cuando la lucidez de conciencia es ya completa, dejan de aparecer los fenómenos alucinatorios. Existe una amnesia del episodio delirante debido al enturbiamiento de conciencia en que se produjo. Esta amnesia puede ser <sup>no</sup> total: de hecho no lo es, de manera absoluta, casi nunca. Se recuerda algunas alucinaciones y episodios delirantes, pero—sobre todo—, los acaecidos al comienzo del cuadro, cuando la obnubilación era aún ligera. Puede suceder que se trate de un recuerdo parcial del delirio—alucinatorio, es decir, un recuerdo objetivo del proceso morboso: o bien un recuerdo delirante. En este último caso, el enfermo ya lúcido y coherente, posee aún certidumbre sobre la realidad de su delirio, que no es criticado en algún aspecto, o bien vivenciado como realidad todo en su conjunto. Cuando ésta certidumbre es incommovible, se habla de certidumbre temática posonírico o delirio residual alcohólico. Por regla general a los 48 horas no se encuentra par resolverse el proceso agudo.

Las alucinaciones táctiles terminan por crisis en mayor número de casos que las visuales, aunque en término absolutos, sea más frecuente su disolución por lisis.

CONCEPTO Y CLASIFICACION DE LOS ALCOHOLISMOS

## CONCEPTO Y CLASIFICACION DE LOS ALCOHOLISMOS

Se puede decir ,después de numerosos ensayos, que "No existe una definición del alcoholismo que tenga validez general". La adefinición adoptada por la misma Organización Mundial de la Salud, como demuestra SEELEY(1959), adolece de flaquezas.

Casi todas las clasificaciones de los diversos autores actuales se podrian distribuir en dos grupos:

Las que tienen en cuenta principalmente la falta de libertad frente a las beidas alcohólicas .

Las que se que se fundamentan en los trastornos psíquicos, corporales ó sociales consecuencia del consumo regular o irregular del alcohol.

Según ALONSO-FERNÁNDEZ(1965) El examen de la historia biográfica de una serie de bebedores muy antiguos, bebedores ya alcoholizados, permite comprobar que existen tres tramos sucesivos distintos cualitativamente entre sí. que son los siguientes:

1).Etapa Prealcohólica

2)Estructuración de un mundo montado sobre las vivencias alcohólicas.

3).Alteraciones biológicas, orgánicas o psíquicas unida inseparablemente a la alcoholización , es decir, el Organismo alcohólico.

El límite entre los dos tramos está señalado en el plano psíquico por el desgarramiento de la continuidad de sentido histórico vital y en el plano biológico por los signos de la alcoholización persistente.

"El desarrollo suficientemente prolongado e intenso de un



mundo alcohólico conduce fatalmente a la etapa de organismo alcohólico. El alcoholismo toma inicialmente la configuración de un mundo alcohólico y ulteriormente ,en su estadio final, la de un organismo alcohólico, es decir, un bebedor alcoholizado (ALONSO-FERNANDEZ).

	1ª Etapa	2ª Etapa
	Bebedor excesivo regular	
Existencias alcohólicas.	Bebedor enfermo psicótico	Organismo alcohólico
	Bebedor alcoholómano	

Entre los tipos básicos de bebedores alcohólicos existen , las diferencias antropológico existenciales, diferentes y también en cuanto a la etiología, las vivencias del alcohol, el modo de beber, y la conexión del sujeto con el alcohol .

	Etiología fundamental	Vivencia del Alcohol	Modo de Beber	Conexión con el alcohol
B. excesivo regular	Sociocultural	Consolidación mundana	Regular y continuo	Abuso puro
B. Alcoholómano	Psicológica	Evasión	Irregular (embriagueces)	Dependencia psicológica
B. Enfermo psíquico	Psicopatológica	Reducción o exaltación de síntomas	Regular ó Irregular	Dependencia psicológica.
B. Alcoholizado	Alcohol etílico	Degradación de la personalidad	Continuo	Dependencia Biológica

Rasgos diferenciales entre los tipos de bebedores alcohólicos.

ALONSO FERNANDEZ. Psiquiatría Clínica .Fundamentos de la

Psiquiatría actual. Paz Montalvo

Tomado también del mismo texto citado transcribimos la Etiología global de los alcoholismos, por ser muy interesante para el estudio del Delirium Tremens.

	Etiología fundamental proxima	idem Remota.	Etiología adicional
Bebedor excesivo regular	Factores socioculturales		Factores individuales ( piconofobia) e interpersonales.
Bebedor alcohólico	Personalidad y factores socioculturales	Educación familiar	Mecanismos neuróticos y factores interpersonales.
Bebedor enfermo psíquico	Enfermedad psíquica y factores socioculturales.	Etiología de la enfermedad psíquica.	Mecanismos neuróticos y factores interpersonales.
Bebedor alcoholizado	Alcohol etílico	Bebedor alcohólico	Factores alimentarios y enfermedades somáticas.

---

## ALCOHOLISMO CRÓNICO Y PSICOSIS ALCOHOLICAS

La designación de alcoholismo crónico engloba las alteraciones físicas, psíquicas y/o sociales de cierta persistencia, producidas por el abuso alcohólico. Es un estado, esencialmente de alcoholización inveterada. Solo y exclusivamente en este marco aparecen las psicosis metaalcohólicas.

Lo crónico es un adjetivo que se refiere al efecto, no al consumo.

Se manifiesta el alcoholismo crónico en el tiempo que oscila alrededor de diez a veinte años, requiere una larga etapa de abusos alcohólicos y es la etapa final común a los tres géneros de alcohólicos que distinguimos según la clasificación de ALONSO-FERNANDEZ. Un plan de alimentación inadecuado o insuficiente puede activar su presentación.

La anatomía patológica que observamos más frecuentemente es la siguiente: Atrofia de la corteza cerebral, con dilatación del sistema ventricular y espacios subaracnoideos, a expensas sobre todo de los lóbulos frontales.

Engrosamientos meníngeos, acompañados muchas veces de una membrana glial subpial y proliferaciones granulosas del epéndimo, es decir nódulos epéndimarios,

Acumulación de hemorragias intraracnoideas espontáneas o producidas por los frecuentes traumatismos que tienen estos enfermos, dada su gran fragilidad vascular y la existencia de formaciones telangiectásicas hemorrágicas en la duramadre.

Estas lesiones aracnoideas, consideradas antes como manifestaciones específicas alcohólicas (paquimeningitis hemorrágica in-

terna)se denominan hoy paquimeningosis y se identifican como elementos propios de un trastorno inespecífico.

Microscópicamente encontramos los datos lesionales que a continuación describimos:

Atrofia celulaes en la corteza cerebral y en la células de PURKINJE del cerebelo,que se acompaña solo de una discreta reaccion de los astrocitos,en tanto que los elementos de la microglia se mantienen indemnes.

Dilataciones varicosas y alargamiento de las arteriolas finas y de los capilares,que llegan a formar apelonamientos o pseudoglomerulos.,en asociación con un engrosamiento de las paredes arteriales,sobre todo de la íntima.

La atrofia neuronal se debe a la accion isquemante que produce al alcohol,sobre la zona corticofrontal.

Entre los trastornos que encontramos en el alcoholismo crónico,no faltan los pródromos siguientes:

a)Cierto descenso del nivel de la personalidad manifestado por una desestructuración gradualmente progresiva,caracterizada por el descenso de los valores mas nobles y los sentimientos de la personalidad,y el desarrollo hipertrófico de los rasgos afectivos-instintuales predominantes en la presonalidad p~~er~~mor- bida.

b)Las lagunas amnéticas(Palimpseptos de BONHOFFER)álcoholicos)

Se refieren a situaciones en las que el sujeto se mantenía libre de embriaguez,en un estado aparentemente normal.. Es decir que el sujeto tras ingerir una dosis discreta de alcohol,mantiene una conversacion apropiada y realiza hechos complicados,pero al dia siguiente es incapaz de evocar ,estos hecos,exceptuando algún detalle de escasa importancia.

c)

La producción de racionalizaciones al servicio de la exculpación de uno mismo.

Niega haber bebido o reduce la cantidad ingerida cuando se le interpela en este sentido.

Atribuye sus infortunios sociales y económicos a cualquier circunstancias, menos al alcohol .

Las desventuras las responsabiliza a algún familiar o amigo.

d)

El descenso global de los rendimientos psíquicos, que afecta sobre todo a la atención, la memoria, la capacidad crítica y el juicio.

Esta fase prodrómica comienza y progresa de manera paulatina conduciendo al cuadro de estado a lo largo de de seis meses y cinco años. Este es el psicosisíndrome orgánico con la desestración de la personalidad y deterioro de la inteligencia.

MAPOTHER Y LEWIN hablan de una edición barata de sí mismo: afectividad superficial, primitiva y lábil; descontrol e incontinencia emocional; estado de ánimo casi siempre oscilante entre la euforia y la irritabilidad; voluntad muy débil; progresiva degradación ética : como ciudadano (pérdida del sentido cívico, absentismo, laboral, después como prójimo (pérdida de los sentimientos altruistas, de amistad, amor, respeto, etc) y como jefe de familia (indiferencia a los deber familiares). y finalmente como hombre (pérdida de los sentimientos de dignidad, vergüenza, honor) ; actividad delictiva, ; capacidad de atención, memoria y comprensión, francamente deficientes: juicios, pocos claros y superficiales.

Este descenso de los rendimientos psicicos van mejorando de forma gradual con la desintoxicación y la abstinencia,normalizándose alrededor de 12 a 18 mesesno antes.

La actividad crítica(Ciéntificos,artistas) precisa 2 a 3 años. como también la normalización de los rendiemientos intelectua les demas alto nivel. En el periodo de recuperación,si pa- dece gripe u otra ehfermedad intercurrentat,suele producirse un nuevo descenso de los rendimientos psíquicos.que se prolon algun tiempo mas.

Trastornos neurológicos destacan:la disartria,los tem- blores de manos,párpados,lengua y musculatura peribucal,dolor a la presión en los troncos nerviosos y masas musculares a la palpación,signos de multineuritis(disestesias(hormigueos) dolores,yoelambres.

Con menos frecuencia:crisis epilépticas,movimientos coreifor mes,paralisis motoras y neuritis ópticasCasi siempre con carac ter bilateral y simétrivo,afectan a los axyremidades inferiores al ciático poplíteo externo (marcha en estepaje,con la punta del pié caída)y en las extremidades superiores al radial que inerva los músculos extensores(error con el saturnismo).

La polineuritis pseudotabética,por afectación de la sensibi lidad profunda,también aparece con gran frecuencia.

La neuritis retrobulbar óptica responde a una etiología mixta (alcoholismo y tabaco) frecuente en sujetos masculinos.

El examen neumo encefalográfico del a.c. revela una atro fia cerebral,generalmente de tipo subcortical puro o cortico subcortical, y mas raramente de tipo cortical puro .

El electroencefalograma aparece una lentificación difusa del fondo del trazado con predominio de los ritmos theta polimor

rtmos theta polimorfos a 4-7 c.p.s. Estas alteraciones son inconstantes e inespecíficas.

Es conveniente subrayar que la constancia es una cualidad que dentro de los síntomas del alcoholismo crónico corresponde únicamente a las alteraciones psicoorganicas (cerebrales).

Todas las alteraciones somáticas son inconstantes (ALONSO-FERNANDEZ). La cirrosis alcohólica rara vez se asocia o nunca con la cardiopatía de igual etiología.

El alcohol se muestra como un tóxico para distintos sectores del organismo (hígado, corazón, estómago, gónadas etc) pero su ataque selectivo se concentra sobre un determinado órgano de cada individuo, sin que esta selectividad sea hasta aquí previsible.

Trastornos digestivos mas frecuentes en el a, e figuran : Gastritis crónica, insuficiencia hepática ~~pagajara~~, la cirrosis hepática y la pancreatitis crónica.

En cuanto a la gastritis puede ser con exceso o defecto de a. clorhídrico que provocan anorexia y trastornos de la absorción intestinal de los alimentos.

La mayoría de las cirrosis hepáticas, hipertroficas como atroficas, tienen una etiología etilica. En Francia y Suiza estiman que lo son en un 90% y en España en un 60%.

Clínicamente es expresada la patología hepática por : hepatomegalia accesible ala, palpación y a la percusión, signos de circulación colateral en la paerd abdominal, esple nomegalia, ascitis, edemas de extremidades inferiores, tinte subictericos o ictericos, hematemesis. La hematemesis en los lacohólicos son casi siempre debidas a gastritis erosiva, ulcus gastroduodenal, o hipertensión portal con varices

esféricas, síntomas de una cirrosis hepática.

La microscopia electrónica ha terminado con las discusiones ,pudiéndose asegurar que el alcohol es hepatóxico y que la cirrosis y sus alteraciones previas ( la esteatosis hepática y la hepatitis alcohólica) se deben a este efecto tóxico directo del alcohol que a mecanismos alimentarios.

Morfológicamente lo más característico de la acción tóxica del alcohol es la acumulación de grasas en el hígado debiéndose a un considerable aumento de la síntesis de ácidos grasos y triglicéridos y a una disminución en la oxidación de los ácidos grasos aportados por la alimentación.

Hay que resaltar la importancia de que la esteatosis hepática o hígado graso es un fenómeno que puede aparecer incluso en días por un exceso de alcohol consumido y que es fácilmente reversible. Cuando los abusos persisten, la meta será la hepatitis alcohólica o la cirrosis. También hay que decir que la hepatitis alcohólica se manifiesta sin previa esteatosis. La hepatitis alcohólica toma un curso que puede ser hacia la curación por tratamiento desintoxicante adecuado o hacia la encefalopatía o la cirrosis.

Observación diaria es que unos alcohólicos evolucionan hacia la cirrosis y otros no. Pero una cosa que observamos también en la clínica es que una dieta alimentaria suficiente cuantitativa y cualitativa no sirve para evitar la presentación de hepatitis o cirrosis.

El exitus letal de los cirróticos es por un coma hepático; pero otros es por hemorragias masivas, producidas por varices esofágicas.

La encefalopatía precomatosa, que se manifiesta



por una obnubilación de la conciencia ,acompañada de intensa somnolencia,es un dato importantísimo para el diagnóstico precoz del coma y adoptar las medidas preventivas convenientes. Puede darse por comprobado que todas las afecciones inflamatorias de páncreas se deben a la litiasis biliar y al abuso del alcohol.La pancreatitis alcohólica puede seguir un curso agudo con ataques repetidos o un curso crónico progresivo,a menudo con recidivas.

Como trastornos respiratorios se observan bronquitis ,laringitis y neumonías. El enfriamiento determina la aparición de la mayor parte de las neumonías entre los alcohólicos ,y no debe olvidarse que"el alcohol no es una sustancia termostática ". Los vómitos matutinos tan frecuentes se deben principalmente a la tos y al carraspeo producido por la irritación faríngea.

Trastornos cardiovasculares alcohólicos son los siguientes:

Las telangiectasias y las cardiomiopatías alcohólicas, las primeras ,faciales son tan constantes que son como la firma del alcoholismo en las facies del sujeto alcohólico.

La miocardiopatía no suele asociarse con la cirrosis.

La disnea de esfuerzo y la insuficiencia cardíaca global siempre son los síntomas patognómicos.El tratamiento es el general de estas cardiopatías pero teniendo en cuenta la alta susceptibilidad de estos sujetos a la digitalización y los anticoagulantes.(AUZEPY y otros 1969).

La cardiopatía de tipo alcohólica es reversible en sus primeras etapas.

Según BURCH Y GILES,1971,la abstinencia total y permanente de alcohol es imprescindible para el tratamiento de la

de la cardiopatía alcohólica tenga una meta fructífera.

Hoy nadie duda de que el alcohol es un agente cardiotoxico muy potente, .

Trastornos endocrinos encontramos principalmente la atrofia testicular y la insuficiencia corticosuprarrenal.

El agotamiento suprarrenal es una alteración secundaria a la intoxicación alcohólica.

La cetosteroiduria, prueba funcional testicular, y la atrofia testicular que se manifiesta por una disminución del impulso sexual, son la manifestación de los efectos del alcohol.

La atrofia se debe a importantes lesiones degenerativas testiculares que a veces pueden convertirse en irreversible

La involución sexual biológica se acompaña de una liberación psicosexual facilitada por la inhibición y el deterioro moral y volitivo, incurriendo en actividades sexuales aberrantes y regresivas, especialmente la masturbación y la homosexualidad según MUTRUX(1972).

Desde el punto de vista Metabólico el alcohol ocasiona hipoglucemia y la hiperuricemia. de manera muy manifiesta.

El alcohol es un potente agente hipoglucemiante.

En ciertas ocasiones y condiciones ejerce un efecto hipoglucemiante mas profundo que la insulina u otros agentes hipoglucemiantes de valor reconocido. Estudios en hombre y perros, acoplados con experimentos in vitro, han establecido que el alcohol inhibe directamente la neoglucogénesis hepática.

(ARKY 1968 y DORF1972) clasifican las hipoglucemias alcohólicas en dos clases: las directamente inducidas

por el alcohol en el curso de la intoxicación aguda o crónica, y las espontáneas que sobrevienen en el curso de la esteatosis hepáticas y que se deben al hiperinsulinismo

Es frecuente que los sujetos desnutridos y los enfermos diabéticos que se administran insulina u otras sustancias hipoglucémicas, respondan al alcohol con fuertes estados hipoglucémicos.

La combinación de insulina y alcohol puede producir estados hipoglucémicos de graves consecuencias, porque son difíciles de compensar con tratamiento y que conducen a alteraciones psíquicas permanentes.

Desde ARNOULD y otros 1964 se advierte que la hipoglucemia alcohólica puede manifestarse por cuadros idénticos a otros trastornos alcohólicos: estado de embriaguez aguda, estado de coma, ráfagas confuso-oníricas, ráfagas delirantes, y crisis epilépticas.

El tratamiento es glucosa y si se halla en coma suero glucosado hipertónico intravenoso.

#### MIOPATIAS ALCOHOLICAS CLINICAS

Podemos clasificarlas en agudas y crónicas.

La miopatía aguda se caracteriza por calambres y dolores musculares intensos, debilidad difusa acentuada, edema e hinchazón.

Afecta a los grupos musculares de los miembros inferiores, pudiéndose confundir con procesos tromboflebíticos, desaparece al suprimir el alcohol, aproximadamente dos o tres meses, salvo cuando hay participación renal con mioglobulinuria, de curso a veces letal.

Tanto la miopatía aguda, como la subclínica se acompaña

de un aumento en suero de la fosfoquinasa creatina, la transaminada glutámico-oxalacética y la dehidrogenasa láctica y el aumento de la creatinuria.

Los mecanismos según PERKOFF 1971 son la isquemia, el déficit de nutrición, la alteración del metabolismo hidrocarbonado muscular y la acción directa del alcohol sobre la pared celular.

Los músculos de la cara y los grupos musculares proximales de los miembros inferiores son los más afectados en las miopatías alcohólicas crónicas.

Trastornos hematológicos en los alcohólicos existen frecuentemente como la anemia megaloblastica por déficit de A. Fólico, leucopenia en la cirrosis y esplenomegalia y anemias secundarias a hemorragias, al déficit de hierro o a procesos infecciosos.

Para LIU 1973 se debería a que el alcohol consumido de manera abusiva bloquearía el funcionamiento del ácido fólico y/o la piridoxina ó bien directamente interfiriendo la hematopoesis y la trombopoesis.

HIPO Y AVITAMINOSIS en los alcohólicos son abundantes, debido a la intervención de factores varios:

La defectuosa absorción gastrointestinal, el déficit de la nutrición alimentaria, el aumento de la necesidad vitamínica (sobre todo ácido nicotínico y adenina), y la dificultad de utilización (acidosis y otras alteraciones biológicas)

Los estados de hipovitaminosis afectan a las vitaminas hidrosolubles como la C, y a los factores del complejo B (B1, B2, B3, B4, B5, B6, B12 y PP) y las liposolubles (A, D, K)

La falta de vitamina K es la causa de que estos enfermos respon-

dan con enormes hematomas, hemorragias, epistaxis etc al menor traumatismo.

Desde el punto de vista del Síndrome Análítico encontramos en los alcohólicos variaciones de las constantes de acuerdo con los trastornos somáticos podemos citar los siguientes

Acidosis determinada por el aumento de ácido pirúvico debido al bloqueo del metabolismo de los hidrocarbonados a ese nivel, por déficit de aneurina, adenina y ácido nicotínico

Estas sustancias son abundantemente utilizadas por el alcohólico en forma de las coenzimas I y II, aceptores de hidrógeno, para transformar el aldehído acético en ácido acético. Este mismo ácido acético contribuye a la acidosis.

GRABNER y colaboradores en 1971 subraya la escasa importancia que el alcoholismo crónico, influye en los lípidos séricos. No obstante en el 60-70 % de los enfermos alcohólicos crónicos, la fracción III disminuye en el lipoproteínograma según otros autores.

Entre los trastornos metabólicos relacionados por EVANS en 1974 incluye: la alteración del metabolismo del agua producida por la inhibición secretora de la hormona antidiurética; las disproteinemias, por excesiva producción de inmunoglobulinas; la hipoglucemia; los excesivos depósitos de hierro y el déficit de ácido fólico.

ESQUEMA TERAPEUTICO DEL ALCOHOLISMO CRONICO

Se compone de las medidas siguiente:

- 1) Supresión total de alcohol y la correccion de las alteraciones existentes en el estado de nutrición mediante una dieta calórica suficiente ,rica en proteínas,y grandes cantidades de vit C y B durante los primeros dias de la desintoxicación.
- 2) La restauración del equilibrio de los líquidos, mediante la aportacion suficiente de ellos para compensar el estado de deshidratación y la exagerada pérdida de sal si existe hipersudoración.
- 3) Compensar el hiporticismo secundario al excesivo consumo de bebidas alcohólica,aplicando extractos corticosuprarrenales totales, o desoxicorticosterona (DOCA).Conveniente hormona testicular para frenar el hipercatabolismo proteico y/o compensar el hipogonadismo también secundario al abuso de alcohol.
- 4) Protección circulatoria y hepática,y la aplicación de antibióticos con una finalidad terapéutica o profiláctica.
- 5). Prescripción de sedantes relajantes,de la serie del clordiazepozido y el diazépозido que va bien por ejercer una acción terapéutica mixta,sintomática y etiopatogénica.
- 6) PSICOTERAPIA INDIVIDUAL Y DE GRUPOS
- 7) SOCIOTERAPIA

ALTERACIONES PSIQUICAS ALCOHOLICAS

- Psicosíndrome orgánico(propio del a.c.)  
Alteracion del caracter y demencia
- Delirium Tremens
- 1º Intoxicación alcohólica crónica y psicosis meta-alcohólicas
- Alucinosis aguda y crónica
- Delirio de celos de los bebedores
- Korsakov alcohólico
- Epilepsia alcohólica
- Poliencefalopatía hemorrágica superior de WERNICKE
- Degeneración del cuerpo calloso
- 2º Encefalopatías alcohólicas.
- Esclerosis laminar cortical de MOREL
- Degeneración hepato cerebral
- Encefalopatía por carencia de ácido nicotínico
- Intoxicación alcohólica aguda
- Embriaguez atípica  
(Impropiamente llamada Embriaguez patológica.)
- 3º Intoxicación alcohólicas aguda, .

**BIBLIOGRAFIA.-**

Fundamentos de Psiquiatria Actual.F.Alonso-Fernandez  
Pag.512.Tomo II.

## DELIRIUM TREMENS

En la descripción que ALONSO FERNANDEZ(1976) en su libro Fundamentos de Psiquiatria actual lo define como la Psicosis metaalcohólica mas frecuente y afirma que es la enfermedad psiquiátrica más médica entre todas las conocidas ,representando sobre todo una catástrofe metabólica-biológica determinada por el fallo de los mecanismos reguladores,y solo se presenta en sujetos afectados por el alcoholismo crónico .

Puede sobrevenir autóctónamente,pero es más frecuente que sea desencadenado por una agresión biológica:un proceso infeccioso(neumonía,meningitis tuberculosa)una traumatismo,una intervención quirúrgica.

La supresión brusca o la abstinencia como desencadenante no es frecuente en la clínica,pudiera darse en sujetos con deficientes condiciones biológicas,especialmente por intervenir alguno de las causas enumeradas anteriormente.

Es frecuente que comunique numerosos autores que la casuística de delirium tremens posoperatorio ,es alta ,pero hay que tener en cuenta que asume gran importancia la propia intervención quirúrgica ,que desencadenaria el cuadro,potenciada por la supresión del alcohol.de manera brusca.,pero en buenas condiciones biológicas la suspensión brusca puede realizarse sin complicaciones ni aparición del síndrome de abstinencia.

### Patogenia.-

Las estructuras cerebrales mas afectadas y más involucrada son las formaciones reticulares y l



y las hipotalámicas.

El hipotálamo sería el responsable de las alteraciones metabólicas, principalmente el m. hiroelectrolítico.

Las alteraciones psíquicas se deberian a la alteraciones de las funciones reticulares.

Una explicación debida a los autores COIRAULT Y LABORIT es la siguiente: las neuronas atravesarian las fases de hiperexcitabilidad e hipoexcitabilidad en relación respectivamente con la acumulación de potasio en su interior, impuesta por la hiperhidratación celular, y su posterior fuga de este ámbito, al dictado de la deshidratación y el hipercatabolismo de las proteínas.

WHANG y otros 1974 atribuyen el delirium tremens a un déficit intracelular en magnesio impuesto por el alcohol, lo que conduciría a un desequilibrio sodio-potasio, y aun estado de sobrehidratación celular, que sería el determinante inmediato del delirium. Recomienda la administración de magnesio, el cual sería la llave restauradora de la bomba celular en los alcohólicos con déficit de magnesio.

Histopatológicamente el delirium tremens y la encefalopatía de Wernicke son muy semejantes, en lo tocante a localización e ~~índole~~ índole, pero en un grado menor. Por ello se habla de que el delirium tremens es una variante leve o atenuada de la encefalopatía de Wernicke.

Clínicamente estos conceptos, no se puede transportar a la clínica, dado que el d.t. representa sobre todo una catástrofe metabólico-biológica determinada por los mecanismo diencefálicos reguladores.

La encefalopatía de Wernicke es un síndrome cerebroorgánico subcortical debido al déficit en aneurina. Por consiguiente los cuadros clínicos y los tratamientos no pueden ser superponibles sino que son dispares.

La iniciación del Delirium tremens puede ser brusca o gradual. El cuadro clínico puede ser explosivo, sin prótromo apreciables.

El comienzo gradual puede ser en forma de ilusiones y alucinaciones visuales a ráfagas y de pesadillas nocturnas angustiosas. Una o varias crisis epilépticas, puede ser el único aviso predecesor del delirium tremens.

Los dos síntomas neuropsíquicos de primera, son los dos datos del propio nombre de esta psicopatía: el delirium y el temblor.

El delirium tremens se describe a la modalidad del "delirium acutum", es decir, el delirio onírico agudo, cuyo cuadro clínico se desdobra, como siempre, en dos componentes: la obnubilación de la conciencia que es un estado de conciencia ofuscada, sin vivencias claras y sin capacidad para poder configurarlas y reflexionar.

y el Onirismo exaltación psíquica en forma de imágenes, representaciones y sobre todo ilusiones y alucinaciones visuales, sobre un fondo de inquietud o agitación psicomotora.

La intensidad del delirium tremens varía muchos de unos enfermos a otros y dentro del mismo sujeto de unos momentos a otros. Cuando el sujeto es dejado solo, se sumerge enteramente en su mundo onírico y se acentúa su intranquilidad psicomotora.

## ALCOHOLISMO E HIGADO

La patología hepática del alcohólico es de gran interés por la frecuencia por las considerables y largas ingestiones de alcohol, por la acción morbosa que este provoca en el hígado porque se presenta en diversas formas de expresión anatómica y clínicas y porque hay posibilidad de curación en algunas de sus fases evolutivas sobre todo las iniciales.

Las investigaciones que se han realizado en el terreno de la patogenia de las acciones letales del alcohol sobre el hígado han enseñado mucho sobre las posibles manifestaciones ante la agresión del etanol.

Podemos ordenarlas según las respuesta mas manifiestade la forma siguiente: 1) sobre el metabolismo graso celular,  
 2) Que produzcan degeneración parenquimatosa llegando a necrosis.  
 3) Que origine inflamación local  
 4) Que produzcan reacción de los fibroblastos.

### Acción del alcohol sobre el metabolismo graso del Hepatocito.

RUBIN Y LIEBER en 1968 en experiencia realizada en voluntarios afirmaba que bastan tres o cuatro semanas tomando medio litro de etanol diario ,para que se produzcan la aparición de vesículas en el réticulo endoplásmatico, hinchazóde mitocondrias y acumulación de grasa neutra en los hepatócitos.

VALDES en 1973 sintetiza con estas palabras el fenómeno:

" para quemar el alcohol el NAD se transforma en NADH y para deshidrogenarse éste y regenerar el NAD se sintetizan grasas ,las que al acumularse dificultan la formación de las lipoproteínas y con ello se cae en un círculo vicioso al no movili-

zarse las grasa".

El curso de las reacciones así como las imágenes que provoca el etanol en su grado de intoxicación crónica puede seguir un curso posterior variable.

Según TAKINAWA.1972, las biopsias tomadas de alcohólicos una y dos semanas después de la supresión del alcohol mostraron una disminución progresiva de las gotas de grasa del hepatocito, aplanamiento del réticulo endoplásmatico en el que se aprecian partículas de moderada densidad identificables como lipoproteínas y al mismo tiempo hay una proliferación del aparato de GOLGY, lo cual indica la puesta en marcha del arrastre de grasa, acumulada de la célula al espacio de DISSE.

Dos semanas después de la supresión del alcohol, prosigue la disminución de grasa del hepatocito, a la vez que aumenta los triglicéridos y prebetalipoproteínas en suero, todo lo cual sugiere la movilización de los triglicéridos acumulados en el hígado hacia la sangre periférica.

Si añade a la supresión un donador metilos que favorece la síntesis de los fosfolípidos el fenómeno de recuperación puede mejorar.

Puede ~~man~~ también el hígado graso un cierto carácter de permanencia expresándose clínicamente por una hepatomegalia de borde blando y no dolorosos que puede acompañarse de manifestaciones de insuficiencia hepática, de muy variable intensidad y en la que la biopsia dará el diagnóstico cierto.

Si la acción del tóxico se mantiene o las características reactivas del hígado son algo distintas, la irritación de la grasa acumulada puede producir una hepatitis alcohólica aguda

a la cual se puede llegar también por otros caminos, o la directa necrosis de las células del hepatocito y posiblemente también la irritación directa del fibroblasto y secundaria formación de la cirrosis.

La esteatosis hepática puede presentarse por otros motivos, como la diabetes, las dietas hipoproteicas, la dieta rica en grasas, la intoxicación por tetraciclinas o por tetracloruro de carbono, no siendo exclusiva de los consumidores de alcohol. Este hecho unido a la frecuente asociación del etilismo con la nutrición deficiente ha provocado la vieja polémica sobre el papel etiológico del alcohol etílico sobre el hígado, controversia que persiste hoy, ya que autores como LEEVY 1968, opinan que es la deficiencia nutricional la responsable de la hepatopatía en los bebedores, que también podría deberse a los defectos de una mala absorción intestinal.

Sin embargo parece demostrado por los trabajos de LIEBBER y colaboradores 1965, y RUBIN y LIEBER 1967, "que el hígado graso puede producirse por la sola acción del alcohol".

PPOPER y colaboradores 1955, dicen que aproximadamente el 75% de los alcohólicos hacen un hígado graso.

#### NECROSIS CELULAR

La acción tóxica del alcohol puede producir directamente una acción necrosante sobre el hepatocito. Anteriormente hemos dicho que puede hacerse esta necrosis a través de un hígado graso previo

Las consecuencias de la necrosis parenquimatosa son:

Paso a la sangre periférica de proteínas intracelulares lo

lo cual va a tener como consecuencia la puesta en marcha de fenómenos inmunitarios de auto agresión ,evidenciables por el estudio anatomopatológico por el acúmulo de linfoplasmas en el propio hígado y fuera de él por la elevación de las gammaglobulinas y fundamentalmente de las I g A (SANJOSE,ARRIBAS,DONCEL,VELICIA y ROMERO 1972).

Produce también una acción irritativa sobre los fibroblastos que originan con su puesta en marcha la correspondiente reacción fibrosa típica de la cirrosis a la cual llegamos ya por este camino.

En el protoplasma de algunos hepatocitos se producen los cuerpos hialinos de MALLORY que por su acción irritativa son probablemente uno de los elementos que actúan sobre el fibroblasto.

Por último puede producirse también una típica reacción inflamatoria ,es decir,una auténtica hepatitis.

Además origina un intento de suplenencia: si hay posibilidades para ello se ponen en marcha los intentos de regeneración celular con la creación de los nuevos nodulillos hepáticos que no llegan a formar nunca verdaderos nodulillos ,como es bien sabido,que pueden constituir realmente adenomas y que tanta trascendencia va a tener en la evolución tardía de la cirrosis,tanto en el aspecto funcional como en las alteraciones intrahepática circulatorias como en la posible evolución neoplásica.

#### HEPATITIS ALCOHOLICA

Por los dos caminos citados acciones irritativas de la esteato-

sis o de la necrosis parenquimatosa produce el alcohol cuadros inflamatorios que hay que calificar de hepatitis.

La forma aguda hace su aparición en el curso de un hígado graso pero también puede hacer su aparición en un hígado aparentemente sano:.

Es frecuente que aparezca el cuadro a raíz de un reciente aumento de la ingesta de alcohol y destaca la aparición de un dolor abdominal espontáneo, que puede llegar a provocar la confusión de un abdomen agudo, hepatomegalia dolorosa, insuficiencia hepática con ictericia conjugada, de fiebre y leucocitosis con desviación a la izquierda y con evolución aguda o subaguda como en otra hepatitis, pudiendo recuperarse o conducir a la insuficiencia hepática grave y el fallecimiento secundario.

Además de la forma aguda existe en clínica el tipo crónico o incluso asintomático. O podemos encontrarnos solamente con el componente inflamatorio frecuente en toda cirrosis, e histológicamente expresado por los infiltrados linfoplasmocitarios y por la elevación global y progresivamente paralela a la gravedad de la afectación de gammaglobulinas y fundamentalmente de IgA.

La evolución puede ser:

- 1) La supresión del tóxico y el resto de las medidas terapéuticas pueden en parte llevar a una mejoría o curación aparente clínica, al menos de lo inflamatorio.
- 2) Pero la evolución fundamental es hacia la irritación fibroblástica, fibrosis activa ó típica cirrosis.

## LA FIBROSIS ALCOHOLICA

Ya han sido descrito las distintas acciones del alcohol sobre el hígado que por un camino indirecto producian una acción irritativa sobre el fibroblasto y a originar consecuentemente una fibrosis. Una de estas acciones es la esteatosis, pero es la necrosis celular y la inflamación las que mas activamente producen la fibrosis.

También la acción directa del alcohol sobre el fibroblasto podria ocurrir y entonces seria la reacción fibrosa lo inicial del proceso ,estrujando entre sus mallas a la celula noble del hígado.

Pero parece bastante claro que es una excepción el que pueda estabilizarse, el remedio terapéutico y la supresión del tóxico lo que hace lentificar el proceso evolutivo y clínicamente parecer como estabilizado.

La regresión completa o restauración completa del síndrome hacia una curación anatomoclínica es hoy totalmente imposible.

Tambien se ha confirmado que el mantener las ingestiones del tóxico tendrá como consecuencia persistir las irritaciones sobre los fibroblastos y la constante agravación de la fibrosis hasta llevar al existus letalis.

Hay que decir también que esta progresividad puede mantenerse de forma autónoma una vez alcanzado el proceso la intensidad suficiente y ello aunque se supriman las ingestiones de alcohol.

Por último puede evolucionar en un sentido neoplásico, originando un hepatoma.



HEPATOMA Y ALCOHOL

LEEVI y colaboradores 1964 en su trabajo afirman que casi la tercera parte de los alcohólicos llegan a tener un hepatoma. Los dos fenómenos típicos en la evolución normal de las cirrosis alcohólica son los degenerativos y la autarquía del fibroblasto. Los primeros conducen a la formación de nodulillos cirróticos, que se estructuran como acúmulos celulares, que no logran reproducir la estructura histológica del lobulillo normal, es decir que vienen a ser verdaderos adenomas, o al menos algunos pueden considerarse como tales y ser, por lo tanto verdaderamente neoplásicos.

D Se comprende que estos elementos conduzcan con frecuencia a la malignización neoplásica, es decir a la formación de auténtico hepatoma, que aparece así como un epifenómeno tardío de todo el síndrome cuando este no ha conducido al fallecimiento del enfermo y dado tiempo a que la neoplasia aparezca.

(VALDÉS 1973)

En los últimos años presenciamos, y cada vez más, como en nuestros hospitales el aumento de las hepatopatías es un hecho. Las mesas de laparoscopias están día a día más solicitadas, los informes anatomopatológicos sobre biopsias hepáticas, son esperados por los internistas; todo esto solamente con el solo fin de hacer un diagnóstico más exacto, todo esto también y primordialmente para obtener un conocimiento mayor y más claro de ese órgano principal de nuestra economía que es el HIGADO.

Por esta constante preocupación de internistas, cirujanos, anatomatólogos, etc. es por lo que últimamente se le está dedicando a éste órgano un estudio muy especial y clínica y experimentalmente el metabolismo del etanol lleva bastante tiempo a los estudiosos por su gran importancia a la hora de lesionar el noble parenquima hepático.

Por tanto es necesario hacer una revisión de las vías de degradación del etanol en el hígado.

El hígado es el lugar fundamental del metabolismo del etanol y actúa en el 80-90 % de la oxidación del mismo. Aunque otros órganos tales como el riñón o el intestino son capaces de metabolizar el etanol, la oxidación extrahepática tiene poca importancia en la eliminación del etanol del cuerpo. En el hígado el etanol primero se oxida a acetaldehído y éste luego se convierte en acetato. En estudios realizados empleando homogeneizado de hígado e hígado de rata perfundido, se comprueba que el etanol se convierte en acetato casi totalmente. Es escasa la cantidad de acetato que se convierte en dióxido de carbono en el hígado debido en parte a la inhibición del ciclo del ácido cítrico por la acción del etanol. La mayor parte del acetato es acarreado a los tejidos periféricos por el torrente sanguíneo y oxidado extrhepáticamente. Después de

ESTUDIO ESTADISTICO EN 658 BIOPSIAS HEPATICAS REALIZADAS POR EL DEPARTAMENTO DE ANATOMIA PATOLOGICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SEVILLA PROF GALERA Y COLABORADORES DESDE EL AÑO 1975-77

Lesiones producidas por el Etanol -----	105	15,9 %
,, Dudosas (quizás producidas por otros agentes --)	69	10,4 %
,, No etilicas -----	484	73,5 %

Enfermos comprobados por la ficha anatomopatológica, así como por un resumen de su historia clínica

Lesiones típicas etilicas comprobadas de los 105 (15,9%) se clasifican en los siguientes:

A) Cirrosis de predominio micronodular) -----	36 (34,2%)
B) ,, ,, macronodular -----	2 (1,9%)
C) Cambios mínimos -----	21 (20%)
D) Hepatitis crónicas (Revisando <del>el</del> el Informe anatomopatológico, así como un pequeño informe de su historia clínica tenían clara relación con el ETANOL ) -----	12 (11,4%)
E) Fibrosis y / o Esteatosis -----	20 (19,00 %)
F) Hepatitis Aguda Alcohólica -----	7 (6,6%)
G) Otros (Siderosis, Cirrosis mas Hepatocarcinoma Hemosiderosis, y otros tipos -----	7 (6,6%)

Nota.- Revisando el informe anatomopatológico, un pequeño ~~resumen~~ resumen de su historia clínica, así como la impresión diagnóstica de los Profesores colaboradores del Departamento de A=P, se vio ~~tenían~~ clara relación con el etanol los apartados B, D, G,)

LESIONES DUDOSAS (quizás producidas por otros agentes) 69 (10,4%)

A) Cirrosis mixtas -----	4 (5,7%)
B) Cirrosis de predominio micronodular -----	25 (36,2%)
C) Hepatitis crónicas -----	10 (14,4%)
D) Fibrosis y/ó Esteatosis -----	18 (26%)
E) Cirrosis de predominio macronodular -----	6 (8,7%)
F) Hepatitis agudas -----	1 (1,4%)
G) OTROS (Siderosis, Hepatocarcinoma, Hemosiderosis y otros tipos de Cirrosis) -----	5 (7,2%)

Nota.- Revisando el informe anatomopatológicos, un pequeño resumen de su historia clínica, así como la impresión diagnóstica de los Profesores del Departamento de A-P se vio ~~tenían clara~~ ~~relación con el~~ pudieran tener relación con el etanol.

Después de una revisión completa y caso por caso de todas las laparoscopias y biopsias hepáticas realizadas desde el año 1975 y coincidiendo con la apertura del Hospital Universitario de Sevilla hasta Julio del año 1977 hemos hecho un estudio anatomopatológico completo, gracias a la gentil colaboración del Prof. D. Hugo Galera Catedrático de Anatomía Patológica y Jefe del Servicio de ésta misma especialidad de La Facultad de Medicina de Sevilla, así como la ayuda incondicional de todos los profesores y colaboradores de su servicio, que nos han hecho posible que llegemos a unas firmes conclusiones, así como a una interesante estadística.

Hemos pretendido hacer una estadística de aquellos pacientes que tras hacerles la biopsia hepática, se ha llegado a la conclusión de que el tipo predominante de lesión, ha sido claramente causada por el alcohol. Estos son los básicamente interesantes, pero también al lado de estos, hay otros muchos, en los cuales no se ha podido precisar exactamente si la lesión que presenta, es o ha sido provocada o inducida por el alcohol, también estos enfermos ocupan un lugar destacado en nuestra estadística; tenemos a la vez otro tipo de conclusiones que recogemos en nuestra estadística y son aquellos pacientes alcohólicos, diagnosticados algunos de ellos y otros sólo por la referencia en su historia clínica, en los cuales, se han apreciado microscópicamente cambios mínimos en su parénquima hepático a pesar de ser grandes bebedores.

Aparte de esta clasificación estadística de pacientes enumerada anteriormente, hemos querido recoger, cuál es el tipo de lesión predominante en cada uno de los tipos ya clasificados, para ver si ésta frecuencia en años venideros es o no la misma, y por tanto que cada vez se vaya llegando a un mayor conocimiento o comprensión del hígado del alcohólico.

Hay ciertos pacientes que son o han sido bebedores y presentan un tipo de lesión hepática, que también podemos observar en otros pacientes los cuales jamás han probado el alcohol, cabe aquí la duda, de si el alcohol ha sido en los bebedores un factor favorecedor de otros factores desconocidos hasta hoy por nosotros, o haya actuado quizás como un acelerador de ciertas hepatopatías, o quizás no haya influido nada.

## C O N C L U S I O N E S

- 1) Nuestra casuística comprende 104 enfermos de Delirium Tremens, que abarca tiempo comprendido entre 1975 y Mayo 1977.
- 2) Hay que señalar que no hubo que lamentar ninguna complicación mortal y que esta mortalidad se acompañó de muy escasas secuelas.
- 3) De los 104 casos revisados, el 96%, 1 corresponde a varones y un 3,8% a mujeres.
- 4) El 88% de los casos sufrían Delirium Tremens por primera vez, el 7% era su segundo episodio, el 4% era el tercero y 1 caso repetía por quinta vez en el plazo de cinco años.
- 5) La edad media de comienzo es de 45,3 y la mitad de los casos, 53,8% se agrupan entre los 36 y 45 años. No existen pacientes con una edad inferior a los 30 años, lo cual concuerda con la etiopatogenia admitida de complicación de un alcoholismo crónico, que exige años de acción tóxica por el alcohol y una vida peculiar.  
Existe un discreto ascenso en el grupo que comprende los 51-55 años.
- 6) Como causa desencadenante los cuadros infecciosos respiratorios ocupan el porcentaje más alto Gripe 29,9% y Bronquitis 11,5, Neumonía 15,4% , las crisis convulsivas y traumatismos 11,5% Hematemesis y melena 7,7, siguiéndole en impor-

importancia Gastroenteritis,pielonefritis aumento de la ingesta y ulcera plantar en 3,8% .

- 7) Síntomas somáticos prodrómicos se han encontrado en el 100% siendo su importancia el orden siguiente: el temblor, las náuseas,insomnio e inquietud en el 100=%,los vómitos en el 82% y la disartria 80,7% y la sudoración 66,2%
- 8) Síntomas Psicopatológicos  
Obnubilación en el 100% y alucinaciones visuales igual porcentaje.Agitación en el 94,2%,irritabilidad,ansiedad y s sugestibilidad en un 92%,falsos reconocimientos 82,6%  
Delirio ocupacional en el 55,7%,alucinaciones tactiles 36,3% ,alucinaciones auditivas 28,8%,
- 10) Sintomas clínicos al ingreso(Somatoneurologicos)  
Deshidratación 100%,temblor 82,6%Hiperreflexia 82,6,  
Hepatomegalia 82,6%,Sudoración 73%,Atrfias musculares 63,4%,polineuritis 63,4. Hipertermeia 57,6%,Hipertensión 53,8% Hipotensión 9,6%,Otros signos 63,4%
- 11) En los exámenes análiticos complementarios la tasa de Glucemia en ningún caso fué inferior a 0,85gr‰o y la cifra media encontrada 1,20 gr ‰o ,que señala una ligera hiperglucemia habitual ;en orina glucosuria.
- 12) Hay que llamar la atención sobre los casos de hipoglucemia,tan frecuentes en los alcohólicos,que responden espectacularmente a los sueros glucosado hipertónicos
- 13)Al iniciarse el Delirium tremens se aprecia una discreta hiperuremia,hipersodemia,hipokaliemia y hemoconcentración.relativa ,dependiente del grado de de deshidratación.

14)

## Metabolismo hidroelectrolítico

Merece una especial atención. En el Delirium tremens el metabolismo del enfermo gira alrededor de la deshidratación, el hipercatabolismo proteico y el hipercatabolismo de las grasas, responsable de la acidosis, aunque no tan acentuado como la pérdida de potasio. Si los signos clínicos de la deshidratación no ceden con la fluidoterapia prescrita y vemos un aumento de la urea, nos ayudamos de la medida de la presión venosa central, para realizar un aporte controlado de líquidos por vía endovenosa, hasta normalizarla; se atiende al balance hídrico teniendo en cuenta la sudoración, polipnea consecutiva a la agitación, así como al catabolismo aumentado.

15) Comentando la constante de Potasio hay que señalar que no en todos los casos se ha captado hipokaliemia y que en muchos casos se normaliza sin necesidad de aportar ClK. Un 15% presentó una cifra de K inferior a 2,5 mEq/l, que fue normalizándose con el aporte de ClK y controles periódicos de electrolitos.

16)

## Metabolismo Proteico

Su trastorno fundamental es el catabolismo proteico masivo traducido por la hiperazotemia aproximadamente 0,50 a 1 gr %. En nuestra casuística la uremia osciló desde una cifra de comienzo de 0,46 y al final 0,27 gr %. Totales 7,3% al inicio y 6,3% cifra final del delirium tremens.

17)

En caso de insuficiencia hepática grave, se producen índices muy altos de hiperamonemia con un azote



con una azotemia normal.

Las tasas de proteínas totales no se modifican de manera constantes en los distintos casos, en general puede encontrarse una hiperproteidemia provocada por la hemoconcentración. En la insuficiencia hepática hay hipoproteidemia. En las cifras de cirrosis encontramos en el proteinograma disminución de la albúmina y aumento de la beta y gammaglobulina.

17)

Metabolismo de los lípidos.

Está profundamente alterado en el alcoholismo crónico. Los lípidos séricos no suelen experimentar modificaciones sensibles y el lipidograma suele ser normal o con pequeñas alteraciones, diversas según los casos.

En casos de afectos de cirrosis con insuficiencia hepática grave, es la disminución del cociente Colesterol/esterificado/ colesterol total (se considera normal cuando es igual o mayor que 0,70).

En nuestra muestra observamos un aumento de los lípidos y Triglicéridos y una disminución de fosfolípidos.

18)

y Enzimología

Las Pruebas de labilidad séricas fueron altas al principio del Delirium Tremens (SOGT y SOGT principalmente) y el Kumkel y MacLaghan también al inicio, bajando a cifras próximas a las normales.

El colesterol sufre muy ligeras modificaciones, pero si existe una afección pancreática pudiera existir una colesterogénesis aumentada.

19)

Se prestará especial atención a la deshidratación, hipoxia, posibles accidentes hipoglucémicos y a la deficiencia en Tiamina.

20)

En los trastornos digestivos mas frecuentes figuran la gastritis crónica, la insuficiencia hepática pasajera, la cirrosis hepática y la pancreatitis crónica.

Como manifestación clínica expresiva de patología hepática (estado precirrótico o cirrosis) tenemos:

Hepatomegalia explorable a la percusión y palpación; signos de circulación colateral en la pared abdominal; Esplenomegalia, elementos sospechosos de ascitis, edemas de extremidades inferiores, tinte subictérico y hematemesis.

Las hematemesis y las melenas son siempre debidas a gastritis erosivas, úlcus gastroduodenal o hipertensión portal con varices esofágicas, sintomáticas de una cirrosis hepática.

21)

La acción tóxica del alcohol sobre el hígado puede producir inicialmente en este: esteatosis, necrosis, inflamación o reacción de los fibroblastos. La esteatosis puede evolucionar a: mejoría e incluso curación, estabilización con insuficiencia hepática, hepatitis, cirrosis; pero sobre todo conduce a la producción de necrosis parenquimatosa. Esta origina tres fundamentales consecuencias: regeneraciones parenquimatosas, reacción de fibroblastos (cirrosis) e inflamación (hepatitis). A su vez la hepatitis puede involu

cionar o llevar a la cirrosis. Una vez establecida esta es irreversible, aunque pueda aparecer clínicamente estabilizada; pero lo normal es la progresividad (autónoma, a pesar de la supresión del alcohol o por persistir la acción de este) y llevar al coma hepático o a la formación tumoral (hepatoma)

22)

Como esquema terapeutico del Delirium Tremens

Está integrado por una dieta blanda completa (abundante en azúcar e hidratos de carbono. La administración de proteínas o inyecciones de aminoácidos debe reservarse para los denu- tridos, pues la hiperazotemia agrava el cuadro.

La exclusión de las proteínas de la dieta debe ser total (encefalopatía porto-cava y cuando está perturbada la ureo- génesis) Se perfundirá a la arginina o la glutamina, mejor la primera. La rehidratación debe ser hecha por os en lo posible (tres litros, uno de agua mineral, uno de zumo de naranjas y uno de caldo de legumbres) En otros casos se hará por vía parenteral (suero glucosado y suero fisiológico) La cantidad depende de los controles (orina y sudor) .Sueros hipertónico en casos de hipertensión intracraneal, edema cerebral, y cuando haya hipotonia plasmática. No hay que dar potasio, salvo en los enfermos que se están tratando con cortisona o un fármaco diurético. Resulta importantísimo tener al enfermo en un grado de sedación suficiente, mediante la administración de relajantes al principio por vía parenteral.

Se descarta totalmente la administración de alcohol

El tratamiento se complementa con polivitaminas (B1, B6, B3, B4 y B12) ciertas hormonas (Doca y testosterona) medicación hepa

hepática protectora(extracto hepático y factores lipótrpicos del tipo de la metionina y colina)digitalización y antibióticos como profilactico yterapéutico.

## REFERENCIA BIBLIOGRAFICA

## -BIBLIOGRAFIA-

- ALONSO-FERNÁNDEZ, F.: El tratamiento del alcoholismo por antabus. Jornada Médica (Buenos Aires), 202-212, 12 de Febrero de 1952.
- ALONSO-FERNÁNDEZ, F.: Es el alcohol etílico un agente ansiolítico? Actas Luso-Españolas Neurol. Psiqu., 20, 215-222, 1961.
- ALONSO-FERNÁNDEZ, F.: La psicoterapia de grupo en alcohólicos. Rev. Psicol. General Aplicada, 16, 515-523, 1961.
- ALONSO-FERNÁNDEZ, F.: Die gezielten Indikationen des Chlordiazepoxid beim Alkoholismus. En: Arbeitstagung über Alkoholismus. Kryspin-Exner, Wien, 1962.
- ALONSO-FERNÁNDEZ, F.: Zur phänomenologischen Struktur des Alkoholsüchtigen. Zeitschr. Psychot. Mediz Psychol. 165-169, september, 1963.
- ALONSO-FERNÁNDEZ, F.: Sobre la problemática psicológico-legal del alcoholismo y la alcoholización en la ruta. Archivos Neurobiología, 26, 280-294, 1963.
- ALONSO-FERNÁNDEZ, F.: La personalidad del alcohólico. Revista Clínica Española, 88, 377-392, 1963.
- ALONSO-FERNÁNDEZ, F.: Die gezielten Indikationen und die psychodynamische Wirkung des Chlordiazepoxid als antialkoholisches Psychopharmakon. Schweizer Archiv Neurol. Neuroch. Psychiat., 93, 150-164, 1964.
- ALONSO-FERNÁNDEZ, F.: Acción psicodinámica del clordiazepóxido como fármaco antialcohólico. Boletín de Patología Médica, 4, 35-46, 1964.
- ALONSO-FERNÁNDEZ, F.: Introducción a la etiología de los alcoholismos del niño. Revista Española de Pediatría, 20, 389-395, 1964.

- ALONSO-FERNÁNDEZ, F.: Facteurs culturels et anthropologiques dans l'étiologie des alcoolismes. *Revue Alcoolisme*, 20, 93-104, 1965.
- ALONSO-FERNÁNDEZ, F.: Complicaciones del alcoholismo en la psiquiatría. *Revista P.C. de información psiquiátrica*, 121, 177-182, 1965.
- ALONSO-FERNÁNDEZ, F.: Modalidades de existencia alcohólica. IV Congreso Mundial de Psiquiatría. pág. 101. Madrid, 1966.
- ALONSO-FERNÁNDEZ, F.: Perspectiva antropológica en la etiología de los alcoholismos. *Actas Luso-Españolas Neurol. Psiq.*, 67-82, 1966
- ALONSO-FERNÁNDEZ, F.: Fundamentos del tratamiento etiopatogénico de los alcoholismos. *Actas Luso-Españolas Neurol. Psiq.*, 25, 277-290, 1966.
- ALONSO-FERNÁNDEZ, F.: Sobre los trastornos de la conciencia en el alcoholismo y las toxiconanías. *Boletín Instituto Medicina Psicológica*, 90, 11-20, 1967.
- ALONSO-FERNÁNDEZ, F.: El alcoholismo en España. *Anales de la Facultad de Medicina de Madrid*, 1969.
- ALONSO-FERNÁNDEZ, F.: Alcoholemánia en la infancia. *Revista Española de Pediatría*, 26, 283-298, 1970.
- ALONSO-FERNÁNDEZ, F.: *Psicología médica y social*, Paz Montalvo, Madrid. Segunda edición, 481-494, 1974.
- ALLPORT, G. W.: *La personalidad*. Herder, Barcelona, 1966.
- AMARK, C. A.: *A study in alcoholism. Clinical, social-psychiatric and genetic investigations*. *Acta Psychiat. Copenhagen, Suppl.*, 70, 1951.
- AMARK, C. A.: *Ursache des Alkoholismus*. *Svenska Läk. Tidn.* 2.297, 1965.

- ARKY, R. A.: Strates of unconsciousness associated with alcohol. *Surgical Clinics North America*, 48, 403, 1968.
- ARMSTRONG, J. D.: The search for the alcoholic personality. *Ann. Amer. Acad. Polit. Soc. Sci.*, 315, 40-47, 1958.
- ARNOULD, G. y otros: Hypoglycémie et manifestations neuro-psychiques de l'alcoolisme aigu. *Ann. Méd. Psychol.*, 244-252, 1964.
- ARONSON y GILBERTH: Preadolescent sons of male alcoholics. *Archives of General Psychiatry*, 8, 235-241, 1963.
- AUZÉPY, PH. y otros: Les myocardiopathies alcooliques. *Presse Médicale*, 77, 1405, 1969.
- BACHELARD, G.: Psicoanálisis del fuego. Alianza, Madrid, 1966, 139-164.
- BAILEY, M. B.: Alcoholism and marriage . A review of research and professional literature. *Quart J. Stud. Alc.*, 22, 81-97, 1961.
- BAILEY, M.B.; HABERMAN, P., y ALKSNE, H.: Outcomes of alcoholism marriages: endurance, termination or recovery. *Quart. J. Stud. Alc.*, 23, 610-623, 1962.
- BALES, R.F.: Cultural differences in rates of alcoholism. *Quart. J. Stud. Alc.*, 6, 480-499, 1.946.
- BECKER, G.S., e ISRAEL, P.: Integrated drug and psychoterapy in the treatment of alcoholism. *Quart. J. Stud. Alc.*, 22, 610-633, 1961.
- BELL, R. G.: Normal drinking in recovered alcohol addicts. Comment on the article by D. L. Davie. *Quart. J. Stud. Alc.*, 24, 321-332, 1963.
- BERGMANN, B.: Über seelische und körperliche Disposition zur Sucht. *Psychiat. Neurol. med. Psychiol.*, 10, 243, 1958.



- BERGMANN, B.: Über seelische und körperliche Disposition zur Sucht. Psychiat, Neurol. med. Psychol., 10, 243, 1959.
- BERNER, P.: Der Alkoholismus im ländlichen Milieu. En: Arbeitstagung über Alkoholismus. Wien 1962.
- BERNER, P. y SOLES, W.: Alkoholismus bei Frauen, Wien. Z. Nervenheilk., 6, 235, 1953.
- BERTAGNA, L.: La psychologie des alcooliques. Rev. Pra, 2.377, París, 1953.
- BINOIS, R. y LEFETZ, M.: Contribution de l'examen psychologique au diagnostic, au pronostic et au traitement de l'ethylisme chronique. Revue Alcoolisme, 5, 123-142, 1959.
- BINOIS, R y LEFETZ, M.: Détérioration psychologique dans l'intoxication éthylique chronique. Masson et Cie., París, 1962.
- BISNWANGER, L.: Ausgewählte Vorträge und Aufsätze., 1961
- BJERVER, K. y GOLDBERG, L.: Effects of alcohol ingestion on driving ability. Results of practical road test and laboratory experiments. Quart. J. Stud. Alc., 11, 1-30, 1950.
- BLEULER, M.: Familiar and personal background of chronic alcoholics: En DIETHELM, O.: Etiology of chronic alcoholism, 110-166, 1955.
- BOCHNIK, H.J.; BURCHARD, J., y DIECK, M.: Alkoholmissbrauch bei Frauen. Klinische Erfahrungen zwischen 1936 un 1957. Nervenarzt, 30, 433, 1959.
- BOLLNOW, O.F.: Filosofía de la existencia. Madrid, 1.954.

- BRUNIGAM, W.: Psychotherapie bei Süchtigen, Nervenarzt, 29, 445, 1958.
- BROWN, M. A.: Alcoholic profiles on the Minnesota Multiphasic. J. Clin. Psychol., 6, 226-229, 1950.
- BRUUN, K.; KOURA, E.; POFFHAM, R.E., y SEELEY, J.R.: Liver cirrhosis mortality as a means to measure the prevalence of alcoholism. Helsinki, 1960.
- BURCH, G.E., y GILES, TH. E.: Alcoholic cardiomyopathy. American J. Medicine, 50, 141-5, 1971.
- BUSCH, H., y FEUERLEI, W.: Sozialpsychologische Aspekte in Ehen von Alkoholikerinnen. Schweizer Archiv Neurol. Neuroch. Psychiat. 116, 392, 1975.
- BURKHARDT, H.: Das Suchtproblem. Fortschr. Neurol. Psychiat. 22, 473, 1954.
- CARPENTER, J.A.: Effects of alcoholic beverage on skin conductance: An exploratory study. Quart. J. Stud. Alcohol., 18, 1-18, 1957.
- CARPENTER, J.A.: Effects of alcohol on some psychological processes. Quart. J. Stud. Alc., 23, 274-314, 1962.
- CASTAIGNE, P., y otros: Le maladie de Marchiafava-Bignai. Etude anatomoclinique de dix observations. Revue Neurologique, 125, 179, 1971.
- CASTETS, B.: A propos de 14 observations d'encephalopathie alcoolique de Type Gaset-Wernicke, Ann. Méd. Psychol., 119, 651, 1961.
- CERNEA, P., y SZIRCLAS, H.: Alcohol et cancer de la cavité buccale. Revue Alcoolisme, 21, 79, 1975.

- CLINEBELL, H.J.: Philosophical-religious factors in the etiology and treatment of alcoholism, *Quart. J. Stud. Alc.*, 24 , 473-488, 1963.
- CODA, G. y BERTALOT, L.: Le test de Rosenzweig et l'agressivité latente. *Revue Alcoolisme*, 3, 239-242, 1962.
- CONGER, J. J.: The effects of alcohol on conflict behavior in the albino rat. *Quart. J. Stud. Alcohol*, 12, 1-29, 1951.
- CONGER, J. J.: Reinforcement theory and the dynamics of alcoholism. *Quart. J. Stud. Alc.*, 17, 296-305, 1956.
- CONGER, J. J.: Perception learning and emotion: the role of alcohol. *Ann. Amer. Acad. Polit. Soc. Sci.*, 315 (Understanding alcoholisms), 31-39, 1958.
- CHABRIER, A.: Etude psychométrique de la détérioration intellectuelle chez les alcooliques et leur dégradation sociale. *Revue Alcoolisme*, 16, 59, 1970.
- CHARDON, G.; BOITEAU, H., y BOGABERT, E.: Etude de l'action de très faibles doses d'alcool sur l'activité nerveuse supérieure. *Revue Alcoolisme*, 5, 93-112, 1959.
- CHAUCHARD, P.: Alcohol et fatigue nerveuse. *Revue Alcoolisme*, 6, 519-530, 1960.
- CHESEIK, R. D.; LOEFF, D.H., y PRICE, H.G.: The alcoholic-narcotic addict. *Quart. J. Stud. Alc.*, 22, 261-268, 1961.
- DAHLGREN, K.: On suicide and completed suicide. *Lindstedts Univ., Bokhandel*, 1945.
- DE GROT y ADAMSON: *Quart. J. Stud. Alcohol*, 34, 1133-9, 1973.
- DIETHELM, O.: Research project on the etiology of alcoholism. *Quart. J. Stud. Alc.*, 9, 72-79, 1948.

- DIETHELM, O.: Etiology of chronic alcoholism. Illinois, 1955.
- DORF, G.: Les hypoglycémies chez l'alcoolique. Rev. Prat. 22, 3369, 1972.
- DREHER, K. F. y FRASER, J. G.: Smoking habits of alcoholic out-patients. Int. J. Addict., 2, 259, 1967; 2, 65, 1968.
- EICHHOLTZ, F.: Pharmakologie und Toxikologie der wichtigsten Genussmittel und Suchtgifte. En: Sucht und Missbrauch, editado por Laubenthal. Thieme, Stuttgart, 1964.
- ELBEL, H.: Ueber die tödliche Alkoholvergiftung besonders bei Kinder mit einem kasuistische Beitrag. Deutsche Zentralblatt für die gesante und gerichtliche Medizin, 30, 44-51, 1950.
- ELBEL: Bedeutung Nachweis und Beurteilung der Alkoholwirkungen im Verkehr. Med. Welt., 20, 1.106-1.108, 1951.
- ERNST, K.: Klinische Beobachtungen an Alkoholikern. Klin. Wschr., 12, 1.829-1.832 y 1.870-1.872, 1963.
- ESSER, P. H.: Drinker Types. Folia psychiat, neer., 55, 161-179, 1952.
- ESSER, P. H.: Group psychoterapy with alcoholics. Psychiat. Neurol., Neurochirurg., 64, 365-372, 1961.
- EVANS, M.: Alcoholism. Practitioner, 212, 801, 1974.
- EY, H.: Traité des hallucinations, Masson, Paris, Tomo II, 737-740, 1973.
- EYSENCK, H. J.: Behaviour Therapy and the Neuroses. Pergamon Press, London, 1960.
- EYSENCK, H. J. (Ed): Handbook of Abnormal Psychology. Pitmans, London, 1960.
- EYSENCK, H. J.: Crime and Personality. Ed. Rautledge, London, 1965.

- EYSENCK, H. J., y RACIEMAN, S.:  
The causes and cures of neurosis.  
Ed. Routledge, London, 1965.
- FARAGO, I.:  
Zur Frage der Entstehung von Sucht-  
krankheiten. Mschr. Psychiat. Neurol.  
117, 98, 1949.
- FEGIZ, P. L.:  
Gli Italiani e il vino. Doxa, Milano  
, 1952.
- FODSTAD, H.:  
Untersuchung zur Frage der Alkohol-  
paranoia. Beitrag zur Deutung der so-  
matogenen Psychosen, Schweizer Archiv  
Neurol. Neuroch. Psych. 102, 431-455,  
1968.
- FORSANDER, O. A.:  
Metabolic tolerance alcohol as a pos-  
sible limiting factor in its consump-  
tion. Quart. J. Stud. Alc., 23, 480-  
482, 1962.
- FOUQUET, P.:  
Néuroses alcooliques, E. M. C. Psy-  
chiatry, II, 37-380, C 10, Paris,  
1955.
- FOUQUET, P.:  
Alcoolisme et psychiatrie. Evol. Psy-  
chiat., fasc. II, 217-246, 1959.
- FRAISSE, P.:  
Psychologie du temps. Paris, 1957.
- FRAENKEL y BENJAMIN:  
Erfahrungen und Ergebnisse einer offe-  
nen Trinkerfürsorge. Die Alkoholfrage  
in Wohlfahrtspflege und Sozialpolitik.  
Neuland-Verlag, Berlin, 1932.
- FRENCH, T.:  
The integration of behavior. Chicago,  
vol. I, 1952; vol II, 1954; vol. III,  
1958.
- GABRIEL, E.:  
Ueber die Todesursachen bei Alkoholi-  
kern. Z. ges. Neurol Psychiat., 153,  
385, 1935.
- GABRIEL, E.:  
Süchtigkeit und Gewöhnung. Münch. med.  
Wschr., 120, 2.074, 1960.
- GABRIEL, E.:  
Die Süchtigkeit. Neuland. Hamburg. 1961

- GABRIEL, E.: Über die Konsequenzen der Theorie von Süchtigkeit und Suchtgefahren, 9, 1, 1963.
- GEBSATTEL, V. E.: Zur Psychopatologie der Sucht. Studium Generale, I, 258-265, 1948.
- GEBSATTEL, V. E.: Prolegomena einer medizinischen Anthropologie. Berlin-Göttingen-Heidelberg, (Hay traducción española).
- GERARD, D.L.; SAENGER, G. y WILE, R.: The abstinent alcoholic. Arch. General Psychiatry, 6, 83-95, 1962.
- GILLIS, L.S.: Psychiatric disorder among the Cape Coloured people of the Cape Peninsula. British J. Psychiat. 114, 1575-1587, 1968.
- GIRAD, P. F.; y otros: Considérations étiologiques, anatomiques et cliniques concernant l'encephalopathie de Gayet-Wernicke. Revue Neurol., 88, 236, 1953.
- GLAD, D. D.: Attitudes and experiences of american-jewish and american-irish male youth as related to differences in adult rates of inebriety. Quart. J. Stud. Alc., 8, 406-472, 1947.
- GLATT, M. M.: Normal drinking in recovered alcohol addicts: Comment on the article by D. L. Davies. Quart. J. Stud. Alc., 26, 115-117, 1965.
- GOLDBERG, L.: Quantitative studies on alcohol tolerance in man. The influence of ethyl alcohol on sensory, motor and psychological functions referred to blood alcohol in normal habituated individuals. Acta Physiol. Scand., 5 (Suppl. 16), 1-228, 1943.
- GOLDBERG, L.: Drunken drivers in Sweden. En: Proceedings of the Second International Conference

- on Alcohol and Road Traffic. Toronto, 1955.
- GONTIER, F.: Rôle du médecin de travail dans la lutte contre l'alcoolomanie. Intérêt du test de Ricossay. *Revue Alcoolisme*, 11, 301, 1965.
- GRAENER, W.: Lipidanalysen bei chronischem. Alkoholismus. *Medizin und Ernährung*, 12, 55, 1971.
- Groupement médical d'études sur l'alcoolisme:  
La loi de 1954 sur les alcooliques dangereux. *Rev. Alcool.*, 8, 7, 1962.
- GRUNBERGER, J.; KRYSFIN, K., y otros:  
Psychoorganische Ausfüllebli Alkoholkranken nach linjähriger Abstinenz. *Nervenarzt*, 46, 384-390, 1975.
- GUNTERN, G.: Changement social et consommation d'alcool dans un village de montagne. *Schweizer Arch. Neurol. Neuroch. Psychiat.*, 116, 353-411, 1975.
- HAGGARD, H.W., y JELLINEK, E.M.:  
Alcohol explored. Doran, Nueva York, 1942.
- HARRIS, R.E. e IVES, M.A.:  
A study of the personality of alcoholics. *Amer. Psychol.*, 2, 405, 1947.
- HEIDEGGER, M.: Was ist Metaphysick? Bonn, 1929.
- HEIDEGGER, M.: El ser y el tiempo. México, 1951.
- HELD, R.: A propos des accidents d'automobilée (Quelques notes de cliniques psychanalytique). *Quest Médical*, núm. 8, 25 avril, 1959.
- HENNE, M.: L'état alcoolique dangereux. Masson, Paris, 1965.
- HIGGINS, J.W.: Psychodynamics in the excessive drinking of alcohol. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 69, 713-726, 1953.
- HOFF, E.C.: The alcoholic. En Pike, O.: Who is my neighbor?, Conn., 63-80, 1960.
- HOFF, H.: Der akute und der chronische Alkoholismus, *Med. Klin.*, 49, 1.421-1.461, 1954.

- HOFF, H.; SIEBEL, W., y STROTZKA, H.:  
Die soziologische Bedeutung des seelich gestörten Menschen. Med. Klin., 54, 1816, 1959.
- HORTON, D.:  
The functions of alcohol in primitive societies: A cross-cultural study. Quart. J. Stud. Alcohol, 4, 199-319, 1943.
- HORTON, D.:  
Alcohol, Science Soc., 13, 151-177, 1950.
- HULL, C.L.:  
Principles of behaviour. Appleton, New York, 1943.
- HULPIEU, H. R., y HARGER, R. N.:  
The alcohols, 1958. En: Drill: Pharmacology in Medicine. New York, 1958.
- ISELL, H.:  
Craving for alcohol. Quart. J. Stud. Alc., 16, 38-46 (Symposium sobre "Craving for alcohol"), 1955.
- IZIKOWITZ, S; MARTENS, S., y DAHLBOM, L.:  
On the cortisone treatment of alcoholism. Acta psychiat., Kbh., 80, 175-180, 1952.
- JAMES, J.E. y GOLDMAN, M.:  
Behavior trends of wives of alcoholics. Quart. J. Stud. Alc., 32, 373-381, 1971.
- JANZ, H.W.:  
Aufgaben der Suchtbekämpfung in der ärztlichen Praxis. Hoheneck, Hamm, 1960.
- JELLINEK, E.M.:  
Alcohol addictions and chronic alcoholism. New Haven, 1942.
- JELLINEK, E. M.:  
Phases of alcohol addictions. Quart. J. Stud. Alc., 13, 673-684, 1952.
- JELLINEK, E. M.:  
Le rôle de l'alcool dans le société. Alcool ou santé, 16, 3-7, 1965.
- JELLINEK, E. M.:  
The World and its Bottle. World Health, 4, 1957.
- JELLINEK, E. M.:  
The disease concept of alcoholism, New Haven, 1960.
- JELLINEK, E. M.:  
Cultural differences in the meaning of alcoholism. En: Pittman y Snyder: Society, culture and drinking patterns, 382-388, 1966.



- KALANT, H.: Some recent physiological and biochemical investigations on alcohol and alcoholism. *Quart. J. Stud. Alc.*, 23, 52-93, 1962.
- KELLER, A. Z., y TERRIS, M.: The association of alcohol and tobacco with cancer of the mouth and pharynx, *Amer. J. publ. Health*, 55 1578, 1965.
- KELLER, M.: Nutrition and alcoholism by Willians and hope and help for the alcoholic by Lowell. *Quart. J. Stud. Alc.*, 12, 543-548, 1961.
- KELLER, M.: Definition of alcoholism. *Quart. J. Stud. Alc.*, 21, 125-134, 1960.
- KELLER, F.S.: *Aprendizaje*. Paidos, Buenos Aires, 1965.
- KEPNER, E.: Application of learning theory to the etiology and treatment of alcoholism. *Quart. J. Stud. Alc.*, 25, 279-291, 1964.
- KEYSERLINGK, H.: *Der Alkoholismus als soziales Problem*. Jena, 1959.
- KING, A. R. y HAND, M. H.: Observations in Russia on the alcohol problem. *Quart. J. Stud. Alc.*, 24, 721-726, 1963.
- KINGHAM, R.J.: Alcoholism and the reinforcement theory of learning. *Quart. J. Stud. Alc.*, 19, 320-330, 1958.
- KISSIN, B. y KALEY, M.M.: Alcoholism, and cancer, En: KISSIN y BEGLEITER: *The biology of alcoholism*. Plenum Press, Nueva York, tomo 3º, 482-511, 1974.
- KISSIN, B., KALEYM.M. y otros: Head and neck cancer in alcoholics.; the relations hip to drinking, smoking, and dietary patterns. *JAMA*, 224, 1174-5, 1973.
- KOCH, S.: Neobehaviorism and Neo-neobehaviorism. En: Wann: *Behaviorism and phenomenology*, Chicago-London, 1964.

- KRAEMER, R.: Zur Lage und Frage der Suchten. Neue Z. ärztl. Fortbild., 49, 592, 1960.
- LAÍN ENTRALGO, P.: La espera y la esperanza. Madrid, 1957.
- LAUBENTHAL, F.: Zur Psychologie und Pathogenese der Suchterscheinungen. Dtsch. med. J., 8, 588, 1957.
- LAUBENTHAL, F.: Allgemeine Probleme um Missbrauch, Sittigkeit und Sucht. En: Sucht und Missbrauch, editado por Laubenthal, Thieme, Stuttgart, 1964.
- LAWRENCE, J.J., y MAXWELL, M.A.: Drinking and socio-economic status. En: Pittman y Snyder: Society, culture and drinking patterns, 141-145, 1962.
- LE GO, P.-M.: Le dépistage précoce de l'éthylisme. Presse médicale, 76, 579, 1968.
- LEFETZ, M.: Mise au point d'un test dit de "Double Poursuite". Le Travail humain, 18, 207-214, 1954.
- LEGRAIN, M.: Hérité et alcoolisme. Bibliothèque anthropologique (Paris), 7, 1, 1889.
- LEMERE, F.: What happens to alcoholics? Am. J. Psychiat 109, 674, 1953.
- LEMERT, E.M.: Dependency in married alcoholics. Quart. J. Stud. Alc., 23, 590-609, 1962.
- LEONHARD, K.: Zur Psychologie der chronischen Trinker. Dtsch. med. Wschr., 34, 1.474-1.478, 1959.
- LEREBoullet, J.: Alcoolisme et psychiatrie. Revue du Praticien, 23, 2103, 1973.
- LEROUX-ROBERT, J., y FONCET, P.: Alcool et cancer des voies aéro-digestives supérieures. Revue Alcoolisme, 21, 87, 1975.
- LESTER, D.: A biological approach to the etiology of alcoholism. Quart. J. Stud. Alc., 21, 701-703, 1960.
- LESTER, D., y GREENBERG, L.: Nutrition and the etiology of alcoholism.

- The effects of sucrose, saccharin and fat on the self-selection of ethyl alcohol by rats. *Quart. J. Stud. Alc.*, 13, 553-560, 1952.
- LEVY, R.I.: The psychodynamic functions of alcohol. *Quart. J. Stud. Alc.*, 19, 649-659, 1958.
- LINT, J.: The epidemiology of alcoholism. En: Kessel y otros: *Alcoholism: a médico profile*. Acta de la Primera Conferencia Internacional sobre Alcoholismo. Edsall. Londres, 1973.
- LINT, J., y SCHMIDT, W.: Consumption averages and alcoholism prevalence: a brief review of epidemiological investigations. *Brit J. Addict.*, 66, 97-107, 1971.
- LIU, Y. K.: Leukopenia in alcoholics. *American J. Medicine* 54, 605-9, 1973.
- LOLLI, G.: Alcoholism as a medical problem. *Bull. N. Y. Acad. Med.*, 31, 876-885, 1955.
- LOLLI, G.: Alcoholism as a disorder of the love disposition. *Quart. J. Stud. Alc.*, 17, 96-107, 1956.
- LOLLI, G.; SERIANNI, E; GOLDBER, G.M., y LUZZATOFEGIZ, P.: Alcohol in Italian culture. Yale Center of Alcohol Studies. New Haven, Conn., 1958.
- LÓPEZ IBOR, J.J.: *La angustia vital*, Madrid, 1950.
- LÓPEZ IBOR, J.J.: Über die pathologische Angst. *Fortsch. Neuropsychiat.*, 28, 556-571, 1960.
- LÓPEZ IBOR, J.J.: *Discurso a los universitarios españoles*. Madrid, 1961.
- LÓPEZ IBOR, J.J.: *Las neurosis como enfermedades del ánimo*. Gredos. Madrid, 1966.
- LUNDIN, R.W., y SAWYER, C.R.: The relationship between test anxiety, drinking patterns, and scholastic achievement in a group of undergraduate college men. *J. Gen. Psychol.*, 73, 143-146, 1965.
- MAC ANDREW: *Quart. J. Studies Alcohol*, 26, 238-246, 1966.

- MAC DONALD: Mental disorders in wives of alcoholics. Quart. J. Studies Alcohol, 17, 282-287, 1956.
- MACHOVER, S., y PUZZO, F.S.: Clinical and objective studies of personality variables in alcoholism. I. Clinical investigation of the "alcoholic personality". Quart. J. Stud. Alcohol., 20, 505-519, 1959.
- MANSON, A. P.: A psychometric differentiation of alcoholics from nonalcoholics. Quart. J. Stud. Alc., 9, 175-206, 1948.
- MANSON, A. P.: Educational characteristics of alcoholics. Quart. J. Stud. Alc., 11, 31-50, 1950.
- MARCONI, J. T.: The concept of alcoholism. Quart. J. Stud. Alc., 20, 216-235, 1959.
- MARDONES, J.: On the relationship between deficiency of B vitamins and alcohol intake in rats. Quart. J. Stud. Alc., 12, 563-575, 1951.
- MARDONES, J., y ONFRAY, E.: Influencia de una sustancia de la levadura (elemento del complejo vitamínico B?) sobre el consumo de alcohol en ratas en experimentos de autoselección. Rev. Med. Aliment. (Chile), 5, 148-149, 1942.
- MARDONES, J.; SEGOVIA-RIQUELME, N.; ALCAINO, F., y HEDERRA, A.: Effect of synthetic thioctic or alpha lipoic acid on the voluntary alcohol of rats. Science, 119, 735-736, 1954.
- MARDONES, J; SEGOVIA+RIQUELME, N.; HEDERRA, A., y ALCAINO, F.: Effects of some self-selection conditions on the voluntary alcohol intake of rats. Quart. J. Stud. Alc., 16, 425-437, 1955.
- MASSÉ, Hélène: L'alcoolisme facteur de mortalité. Presse médicale, 27, 1857, 1972.
- MASSERMAN, H. J., y YUM, K.S.: An analysis of the influence of alcohol on

- experimental neuroses in cats. *Psychosomat. Med.*, 101, 36-52, 1946.
- MATUSSEK, P.: Süchtige Fehlhaltungen. En FRANKL-GERSATTEL-SCHULTZ: Handbuch der Neurosenlehre und Psychotherapie, t II, 188-212, 1958.
- MATUSSEK, P.: Relaciones entre la obsesión y la manía. *Rev. Psiqu. Psicol. Med. Eur. Am. Latinas*, 4, 70-78, 1959.
- MCCORD, W., y MCCORD, J.: Origins of alcoholism. Stanford University Press, Calif., 1960.
- MCCORD, W.; MCCORD, J., y GURMAN, J.: Some current theories of alcoholism: A longitudinal evaluation. *Quart. J. Stud. Alcohol*, 20, 727-739, 1959.
- MEGGENDORFER, F.: Der schwere Alkoholismus. Handbuch der Erbkrankheiten 3. Tomo, Thieme, Leipzig, 1940.
- MIDGLEY, J.: Drinking and attitudes toward drinking in a Muslim Community. *Quart. J. Stud. Alc.*, 32, 148-158, 1971.
- MIGNOT, A.: L'Alcoolisme: Suicide Collectif de la Nation. Paris, 1955.
- MINKOWSKI, E.: El tiempo vivido. *F. C. Económica, México*, 76-97, 1973.
- MOORE, M.: Chinese wine: some notes on its social use. *Quart. J. Stud. Alc.*, 9, 270-279, 1948.
- MOORE, R. A.: The problem of abstinence by the patient as a requisite for the psychotherapy of alcoholism. I. The need for abstinence by the alcoholic patient during treatment. *Quart. J. Stud. Alc.*, 23, 105-111, 1962.
- MOREAU, P.: Tendances de la législation belge en ce qui concerne l'intoxication alcoolique et les accidents de reulage. *Revue Alcoolisme*, 4, 178-180, 1957.
- MUTRUX, S.: Pathologie sexuelle de l'alcoolisme mental chronique masculin. *Confrontations Psychia-*

- triques, 8, 101, 1972.
- NAVAZMIL, L.: On the etiology of alcoholism J. med. Alcohol, 20, 236, 1959.
- NORVIG, J., y NIELSEN, B.: A follow-up study of 221 alcohol addicts in Denmark, Quart. J. Stud. Alcohol, 17, 633-642, 1956.
- NYSTANDER, H.: The drug addicts as a patient. Grune and Stratton, New York-London, 1965.
- ODEGARD, O.: Opinions de psychiatres sur l'alcoolisme. Colloque Européen sur l'Alcoolisme, Genève, pp. 33-40, 1954.
- ODEGARD, O.: The etiology of alcoholism. Personal and social factors. City-Trykkeriet, Oslo, 1958.
- ORDÓÑEZ, J.: Aspectos heredopsiquiátricos del alcoholismo. Libro de Ponencias al VII Congreso Nacional de Neuropsiquiatría. Pamplona, 1962.
- Organización Mundial de la Salud: Alcohol y alcoholismo. Ginebra, 1955.
- OVERALL,: Quart. J. Studies Alcohol, 34, 104-111, 1973.
- PANSE, F.: Psychiatrische Krankheitsbilder. En: Sucht und Missbrauch. Thieme, Stuttgart, 1964.
- PEKKA KUUSI: Fredlig Start. Alcoholpolitik, 1, 1-2, 1969.
- PELLICER, Y.: Des mots sur l'alcoolisme. Confrontation Psychiatriques, 8, 9-20, 1972.
- PELLICER, Y.: Los tres mundos del alcohólico. Simposio Internacional. Madrid, 1974.
- PERKOFF, G. T.: Alcoholic neuropathy. Separata, 1971.
- PERRIN, P.: L'alcoolisme. Paris, 1950.
- PERRIN, P.: Qu'est-ce que l'alcoolisme. Limites et définitions, Revue Alcoolisme, 6, 345-350, 1960.

- PERRIN, P.: Les causes psychiques du comportement alcoolique et de l'alcoolomanie. Revue Alcoolisme, 6, 351-372, 1960.
- PERRIN, P.: Un essai de modification de l'usage de boissons alcooliques. Revue Alcoolisme, 6, 513-518, 1960.
- PERRIN, P.: Discussion (Concepto de alcoholomania) Revue Alcoolisme, 9, 67-69, 1963.
- PERRIN, P.: L'alcoolisme en Espagne. Etude économique, clinique et sociale. Revue Alcoolisme, 2, 129, 1964.
- PERRIN, P.: L'alcoolisme en Espagne. Causes et traitement. Revue Alcoolisme, 3, 221-236, 1964.
- PERRIN, P.: L'alcoolisme en Italie. Revue Alcoolisme, 1, 46, 1965.
- PERRIN, P.: Vrais et faux alcooliques? Revue Alcoolisme, 3, 170, 1967.
- PERRIN, P., y SIMON, G.: Alcoolisme, criminalité et délinquance. Imprimerie Allain. Paris, 1962.
- PFLANZ, M.: Soziokulturelle Faktoren und psychische Störungen. Fortschr. Neur. Psychiatr., 9, 471, 1960.
- PICHOT, P.: El "Scatter" y su aplicación en psicopatología. Revue Psic. Gen. Apl., 26, 175-206, 1953.
- PIRET, R.: Psychologie de l'automobiliste et sécurité routière. Eyrolles, Paris y Lieja, 1952.
- PITTMAN, J.: Alcoholismo. Hormé, B. Aires, 1966.
- PITTS, F. N., y WINOKUR, G.: Affective disorder, VII. Alcoholism and affective disorder. J. Psychiat. Res., 4, 37-50, 1966.
- POHLISCH, K.: Soziale und persönliche Bedingungen des chronischen Alkoholismus. Sammlung neur. und psychiatr. Einzeldarstellungen.

- lungen. Thieme, Leipzig, 1933.
- POLAIKO, A.: Dimensión epidemiológica y psicológica de los alcoholismos en Sevilla. Universidad de Sevilla, 1972.
- POPHAM, R.E.: A critique of the genotrophic theory of the etiology of alcoholism. Quart. J. Stud. Alc., 14, 228-237, 1953.
- POPHAM, R. E.: Alcoholism and traffic accidents. A preliminary Study. Quart. J. Stud. Alc., 17, 225-232, 1956.
- POPHAM, R. E., y SCHMIDT, W.: A Decade of Alcoholism Research. Toronto, 1962.
- PRIEVARA, J.: Ein Fall tödlicher Alkohol-Vergiftung eines Kindes. Fühner-Wielands sgl. von Vergiftungsfällen, 11, 223-4, 1941.
- RACHMAN, S.: Therapie durch Verhaltensänderung. Zeitschrift. Psychoth. mediz. Psychol., 14, Heft, 1, 1964.
- REGUS, F.: Akute Alcohol-Vergiftung mit tödlichem Ausgang. Fühner-Wielands Sgl. von Vergiftungsfällen, 8, 119-130, 1938.
- REQUET, A.: La situation du buveur et son traitement. Presse Med., 58, 320-322, 1950.
- RESTEN: Alcoolisme et test graphique. Alcool et Santé, 21, 1956.
- REVERS, W. J.: Psicología del aburrimiento. Madrid, 1954.
- REY ARDID, R.: La higiene mental en la lucha contra las toxicomanías. Real Academia de Medicina Zaragoza, 1953.
- ROBINS, E.; MURPHY, G. E; WILKINSON, R.H.; GASSNER, S., y KAYE, J.: Some clinical considerations in the prevention of suicide based on a study of 134 successful suicides. Amer. J. publ. Hlth., 49, 888-899, 1959.



- ROCHE, N.: Remarques sur les causes humaines et la prévention des accidents de la circulation, páginas, 27-42, en Aboulker, P., Chertok, L. et Sapir, E.: Psychologie des accidents. París, 1961.
- ROHMELSPACHER, F.: Beobachtungen an Suchtkranken. Ein Beitrag zur Ausdrucksdiagnostik und Pathogenese der Sucht. Psyche (Heidelberg), 7, 185, 1953.
- ROHMENEY, H.: Die sozialmedizinische Bedeutung der Arzneimittelsuchten. Hoheneck, Hamm, 1956.
- ROPERT, R.: A propos des comportements alcooliques paroxystiques. Confrontations Psychiatriques, 8, 65-82, 1972.
- ROSEN, A. C.: A Comparative Study of alcoholic and psychiatric patients with the MMPI. Quart. J. Stud. Alc., 21, 253-266, 1960.
- SAKARI SARIOLA: Drinking patterns in Finnish Lapland. Finish Foundation for Alcohol Studies. Helsinki, 1956.
- SALTER, A.: Conditioned Reflex Therapy. Creative Age Press, New York, 1950.
- SANTO-DOMINGO CARRASCO, J.: Aportaciones de la psicología clínica a la problemática del alcoholismo. Revista Psicol. Gen, Apl., 19, 43, 1964.
- SANTO-DOMINGO CARRASCO, J.: El alcoholismo en España. Revista para Auxiliares de la Asistencia Psiquiátrica, 4, 165, 1965.
- SANTO-DOMINGO, J., y LLOPIS, R.: El Dispensario Antialcohólico: análisis clínico y resultados terapéuticos. Actas Luso-Españolas Neurol. Psiq., 21, 362-375, 1962.
- SANTO-DOMINGO CARRASCO, J.; VALENCIANO GAYA, L., y ALONSO-BERNARDEZ, F.: Estudio epidemiológico sobre el alcoholismo.

- lismo en España. P.A.N.A.P., Madrid, 1966.
- SARIOLA, S.: Social Implications of Alcoholism. Psychiatrie der Gegenwart. Tomo II. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1960.
- SARRÓ BURBANO, R.: Apéndice II; en : Lersch: La estructura de la personalidad, Barcelona, página 619, 1958.
- SATTES, H.: Zur Anthropologie der Rauschmittelsucht. Nervenarzt, 33, 184, 1962.
- SATTES, H.: Allgemeine psychopathologische Probleme bei Missbrauch und Sucht. En: Sucht und Missbrauch, editado por Laubenthal. Thieme, Stuttgart, 1964.
- SAUGY, D.: L'alcoolique et sa femme. Etude psychosociale et statistique sur les conditions de leur développement individuel et de leur vie en commun. Hyg. Ment., 3, 81-128, 1962 y 4, 145-201, 1962.
- SCHETTLER, G.: Krankheiten des Wohlstands. Dtsch. med. Wschr., 87, 1.221, 1962.
- SCHMIDT; W., y BRONETTO, J.: Death from liver cirrhosis and specific alcoholic beverage consumption: An ecological study. Amer. J. publ. Hlth, 52, 1.473, 1962.
- SCHMIDT, W., y LINT, J.: Causes of death of alcoholics. Quart. J. Stud. Alc., 33, 171, 1972.
- SCHMIDT; W. S., y SMART. R.G.: Alcoholics, drinking and traffic accidents. Quart. J. Stud. Alc., 20, 631-644, 1959.
- SCHOLLGEM, W.: Existenzproblematik des süchtigen Menschen. En: Sucht und Missbrauch, editado por Laubenthal. Thieme, Stuttgart, 1964.

- SCHWARZ, H.: Zur Klinik und Pathologie der Rauschgiftsuchten. Psychiat. Neurol. med. Psychol., 3, 257, 1951.
- SCHWARZ, H.: Über Rauschgiftsuchten. Marhold, Halle 1953.
- SCHWYTZER y SOLES, H.: Staat und Alkoholfrage. Neue Buchdruckerei Visp AG, Schweiz, 1961.
- SEELEY, J. R.: The W. H. O. Definition of Alcoholism. Quart. J. Stud. Alc., 20, 352, 1959.
- SEELEY, J. R.: The estimation of alcoholism prevalence: A critical analysis of the Jellinek formula. Quart. J. Stud. Alcohol. 20, 245, 1959.
- SEELEY, J. R.: Death by Liver Cirrhosis and the Price of Beverage Alcohol. Canad. med. Ass. J., 83, 1361, 1960.
- SEELEY, R. J.: The Ecology of Alcoholism: A Beginning. En: Society, Culture and Drinking Patterns, New York, 1962.
- SHERFEY, R. J.: Psychopathology and character structure in chronic alcoholism; en DIETHELM O.: Etiology of chronic alcoholism. Illinois, páginas 16-42, 1955.
- SHOCCER, E. J.: Views on the etiology of alcoholism. III. The behavioristic view. En: Alcoholism as a Medical Problem; editado por Kruse. Hoeber-Harper, New York, 1956.
- SKINNER, B. F.: Science and human behaviour. Macmillan, New York, 1953.
- SLATER, E., y COMIE, Valerie: Genética de los trastornos mentales. Salvat, Barcelona, 107-112, 1974.
- SMALL, I. F., SMALL, J. G., ALIGH, V. B., y MOORE, D. F.: Passive-aggressive personality disorder: a search for a syndrome. Amer. J. Psychiat., 126, 970-983, 1970.

- SMART, R. G.: Alcohol consumption and anxiety in college students. *J. General Psychol.*, 78, 35-39, 1968.
- SMART, R. G.; y SCHMIDT, W. S.: Psychosomatic disorders and traffic accidents. *J. Psychos. Research*, 6, 191-197, 1962.
- SMITH, J. A.: A medical approach to problem drinking. Preliminary report. *Quart. J. Stud. Alc.*, 10, 251-257, 1949.
- SMITH, J. A.: The Endocrine basis and hormonal therapy of alcoholism. *N. Y. J. Med.*, 50, 1.704-1706 y 1.711-1.715, 1950.
- SNYDER, CH. R.: Alcohol and the jews. Yale Center of Alcohol Studies. New Haven, Conn., 1958.
- SOLMS, H.: Effects de certaines mesures coercitives dans le traitement d'alcooliques chroniques décalcitrants en Suisse. *Revue de l'Alcoolisme*, 8, número 4, 1962.
- SOLMS, H.: Notwendige Abwandlungen der Behandlungsmethoden des chronischen Alkoholismus infolge regionaler Verschiedenheit des Trinksittens und Alkoholkrankheiten. *Arbeitstagung über Alkoholismus*, Wien, págs. 142-158, 1962.
- SOLMS, W.: Soziologische, kulturelle wirtschaftliche und regionale Verschiedenheiten des Alkoholkonsums und der alkoholischen Störungen. En: *Sucht. und Missbrauch*. Thieme, Stuttgart, 1964.
- SOTO, F., y FIGUERIDO, J. A.: Aplicación del test de Szondi en alcohólicos. *Rev. Psicol. General Aplicada*, 16, 273-286, 1961.
- SOULAIRAC, A., y otros.: Perspectives psychométriques d'une étude de la détérioration mentale chez les alcooliques chroniques. *Ann. méd. psychol.*,

128, 1-14, 1970.

- SOULAYRAC y otros: Recherches expérimentale sur les régulations nerveuses centrales de comportement d'appetence alcoolique chez le rat "Wistar". Bulletin de Psychologie, 24, 9-11, 1970.
- STAEHELIN; J. E.: Die Ursachen des Alkoholismus in der Schweiz. Schw. med. Wschr., 65, 971 y 1250, 1935.
- STAEHELEIN, J. E.: Nichtalkoholische Süchte. En: "Psychiatrie der Gegenwart". Bd. II Springer. Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1960.
- STAEHELEIN, J. E.: Die psychischen Symptome des chronischen Alkoholismus. Bull. Schweiz. Akad. Mediz. Wiss., 16, 78-87, 1960.
- STERZINGER, O.: Chemopsychologische Untersuchungen über den Zeitsinn. Z. Psychol., 134, 100-131, 1935.
- STERZINGER, O.: Neue chemopsychologische Untersuchungen über den menschlichen Zeitsinn. Z. Psychol., 143, 391-406, 1938.
- SUNDBY, P.: Alcoholism and mortality. National Institute for Alcohol Research., Oslo, 1967.
- SUTHERLAND, E.H.; SCHRODER, H.G. y TÓRDELLA, C.L.: Personality traits and the alcoholic. A critique of existing studies. Quart. J. Stud. Alc., 11, 547-562, 1950.
- SYME, L.: Personality characteristics and the alcoholic. A critique of current studies. Quart. J. Stud. Alcohol, 18, 288-302, 1957.
- TANHA, V.: The alcoholic personality. A clinical study. Alcohol Research in the Northern Countries, Helsinki, 1966.
- TIEBOUT, H. M.: "Craving" for alcohol. Quart. J. Stud. Alc., 16, 46-47, 1955.
- TIEBOUT, H. M.: The role of psychiatry in the field of alcoholism. With comment on the concept of alcoholism as symptom and as disease. Quart. J. Stud. Alc., 12, 52-57, 1951.

- ULMAN, A. D.: Sociocultural background of alcoholism. Ann. Amer. Acad. Polit. Soc. Sci. (Understanding alcoholism), 315, 40-47, 1958.
- USUNOFF, G., y BOJINOV, S.: Encephalopathie alcoolique aigue chez l'enfant. Encéphale, 53, 311-343, 1964.
- VALENCIANO, L., y ROMAN, F.: El problema del alcoholismo y las psicosis alcohólicas. V reunión Méd. Levante Murcia, 1960.
- VANNICELLI: Quart. J. Stud. Alcohol, 2, 353, 1972.
- VINCENT, R. G., y MARCHETTA, F.: The relationship of the use of tobacco and alcohol to cancer of the oral cavity, pharynx or larynx. Amer. J. Surg., 106, 501, 1963.
- WARD Y FAILLAGE: The alcoholics and his helpers. Quart. J. Studies Alcohol. 31, 684-691, 1970.
- WALTHER, F.: Über den Einfluss des Alkohols auf das Nervensystem und das Seelenleben. Heft. 21 der Beihefte zur Alkoholfrage in der Schweiz. B. Schwabe, Basel, 1951.
- WATELAWICK, P., y otros: Pragmatics of human communication; a study of international patterns, pathologies and paradoxes, Norton, Nueva York, 1967.
- WESCHLER, D.: La mesure de l'intelligence de l'adulte. Presses Universitaires de France, Paris, 1961.
- WESTERFELD, W. W., y SCHULMAN, M. P.: Some biochemical aspects of the alcohol problem. Quart. J. Stud. Alc., 20, 439-451, 1959.
- WEZBERG, L. E.: A critique of physiopatological theories of the etiology of alcoholism. Quart. J. Stud. Alc., 11, 113-118, 1950.

- WEXBERG, L. E.: Trinkerfürsorge; en FRANKL-V. GEBSATTEL-SCHULTZ: Handbuch der Neurosenlehre und Psychotherapie, Band IV, München-Berlin, pág. 660-686, 1959.
- WHALEN, T.: Wives of alcoholics; four types observed in a family service agency. *Quart. J. Stud. Alc.*, 141, 632-641, 1953.
- WHANG, R. y otros: Delirium tremens: a clinical example of cation pump failure. *Amer. J. clin. Nutrition*, 27, 447, 1974.
- WIESER, S.: Alkoholismus 1.940-1.959. *Fortschr. Neurol. Psychiat.*, 30, 169-228, 1962.
- WILKINSON, P. y otros: Epidemiology of alcoholism; social data and drinking patterns of a sample of Australian alcoholics. *Med. J. Austr.*, 1, 1.020-1.025, 1969.
- WILLIAMS, R. J.: The etiology of alcoholism: A working hypothesis involving the interplay of hereditary and environmental factors. *Quart. J. Stud. Alc.*, 7, 567-587, 1947.
- WILLIAMS, A. J.: The concept of genetotropic disease. *Lancet*, 287, 1950.
- WILLIAMS, R. J.: Biochemical individuality: The basis for the genetotropic concept. New York, 1956.
- WILLIAMS, R. J.: Biochemical individuality and cellular nutrition: Prime factors in alcoholism. *Quart. J. Stud. Alc.*, 20, 452-463, 1959.
- WILLIAMS, R. J. ; PELTON, R. B.; HARKINEN, H. M., y ROGERS, L.L. Identification of blood characteristics common to alcoholics males. *Proc. Nat. Acad. Sci., Wash.*, 44, 216-222, 1958.
- WINGFIELD, H.: The forms of alcoholism and their treatment. Hodder and Stoughton, London, 1919.
- WLASSAK, R.: Grundriss der Alkoholfrage, 2. Aufl., S. Hirzel, Leipzig, 1929.

- WOLPE, J.: Psychotherapy by reciprocal inhibition. Stanford Univ. Press, Stanford, 1958.
- WYNDER, E. L.: A study of environmental factors in cancer of the larynx. Cancer, N. Y., 9, 86-110, 1956.
- WYNDER, E. L.; y otros: Environmental factors in cancer of upper alimentary tract. Cancer, N. Y., 10, 470-487, 1957.
- WYSS, R.: Klinik des Alkoholismus. Psychiatrie der Gegenwart. Bd. II. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1960.
- ZUTT, J.: Zur Anthropologie der Sucht. Nervenarzt, 29, 439, 1958.
- ZWERLING, I.: Psychiatric finding in an interdisciplinary study of forty-six alcoholic patients. Quart. J. Stud. Alc., 20, 543-554, 1959.



BIBLIOGRAFIA PATOLOGIA HEPATICA

- III y
- 1) Progresos de Patologia Hepática Vol IV  
1975 HANS POPPER Y FENTON SHAFFNER
  - 2) Anales de la Facultad de Medicina de Madrid  
1969 DIAZ RUBIO
  - 3) Archivo del Departamento de Anatomia Patológica  
1977.Facultad de Medicina de Sevilla  
PROF.HUGO GALERA.
  - 4) Archivo del Departamento de Patologia Médica  
1977 AZNAR REIG
  - 5) ARCHIVO del Departamento de Patologia Médica  
1977 GARRIDO PERALTA
  - 6) Las cirrosis posthepatitis  
1969 .E.Paz Montalvo. DIAZ RUBIO
  - 7) Estudio Optico y Ultraestructural del higado  
en la intoxicación efílica aguda experimental  
1973.Revista Clinica Española  
tomo 130.Nº1.  
TABERNERO, MATILLA, GALERA, ALCALA-SANTAELLA.
  - 8) Fisopatologia del Higado.  
1973 E.Toray CH.S.DAVIDSON
  - 8) Clinicas Medicas de Norteamerica  
Enfermedades del Higado  
1975- julio.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Evolucion y Tratamiento de un grupo de enfermos  
de "DELIRIUM TREMENS"

Profesor M.A. LEDESMA GIMENO y  
,, J.M. GONZALEZ INFANTE  
Y GUERRERO TORRES  
FERNANDEZ ARGUELLES

- 2) Estudio etiológico-fenomenológico de las  
alucinaciones táctiles en el Delirium Tremens  
Tesina para Licenciatura  
GUERRERO TORRES

- 3) ALCOHOLISMO

1973 Ponencia II Congreso de Medicina Aragonesa  
Profesores ANDRES PIE ; FERNANDO CIVEIRA  
REY ARDIE y colaboradores.  
Institución "Fernando el Catolico"