
PATOLOGIA ORGÁNICA ASOCIADA AL ALCOHOLISMO

Miguel Angel Beltrán Viciano

Médico Conductas Adictivas

Comisión Alcohol de la DGD

Generalitat Valenciana

1 *INTRODUCCIÓN*

Los trastornos por consumo de etanol reducen la esperanza de vida en casi 10 años. (Thun et al., 1997).

El conocimiento de los efectos perjudiciales del alcohol, a nivel orgánico, ayuda al médico a identificar pacientes con anomalías en su consumo y proporcionarles información que podría ayudarles a motivar un cambio de conducta (Schukit, 2015).

Es importante historiar bien la realidad clínica del consumo enólico del paciente (abstinente, no abstinente), el consumo realizado (UBEs, gr de etanol,...), patrón de consumo (diario, episódico; compulsivo, social), tiempo de consumo (violación de la abstinencia, recaída), para que la derivación no sea mal interpretada desde la especialidad requerida (Jimenez et al., 2002).

No siempre será posible la abstinencia alcohólica, pero trataremos de aplicar medidas de reducción del daño y, a ser posible que le ayuden al logro de la abstinencia (Aubá et al., 2000).

2 *CONCEPTOS*

2.1 *¿CONSUMO BENEFICIOSO DE ALCOHOL?*

Algunos estudios observacionales de seguimiento sobre salud cardiovascular han encontrado una coincidencia entre el consumo moderado de alcohol y una menor mortalidad prematura, debida a un infarto de miocardio o a otras causas. Dichos estudios cuentan con importantes limitaciones metodológicas. La mayoría de personas que pertenecían al grupo de abstemios, en realidad eran ex-bebedores, es decir, personas que habían tenido que dejar de beber alcohol debido a que sufrían alguna enfermedad. Además, no se han evaluado otras variables que influyen decisivamente sobre el riesgo cardiovascular como el tabaquismo, el ejercicio físico, el índice de masa corporal y otras; ni tampoco los posibles cambios de los hábitos de consumo de alcohol con el paso de los años. Por lo tanto, las limitaciones del diseño metodológico de dichos estudios sólo permiten hablar de una “asociación” estadística pero no postular supuestas relaciones de causalidad. Además, existen innumerables estudios que han comprobado reiteradamente que el consumo excesivo de alcohol puede causar diversas enfermedades cardiovasculares (hipertensión arterial, arritmias, cardiomiopatía, hemorragia cerebral) y otras enfermedades médicas y trastornos neuropsiquiátricos. Por otro lado, el alcohol tiene propiedades adictivas que pueden contribuir a que determinadas personas desarrollen involuntariamente un consumo excesivo de alcohol. El mensaje a la población debería enfatizar por tanto el daño potencial del consumo excesivo de alcohol en lugar centrarse en algún posible beneficio de su consumo moderado. El mensaje simplista de que el alcohol puede ser bueno para la salud cardiovascular, se convierte en engañoso cuando se descontextualiza del elevado número de enfermedades que puede causar (Guardia, 2008).

Se ha estudiado en Estados Unidos la contribución del consumo excesivo de alcohol en muertes y en años potenciales de vida perdidos 2006-2010: 1/10 defunciones en edad laboral, una de las principales causas de mortalidad prematura: 9,8 % de las muertes prematuras, porcentaje de años potenciales de vida perdidos y todas las edades 6,7 % y 11,5 % de las comprendidas entre los 20-64 años (Stahre et al., 2014).

2.2 EFECTOS TÓXICOS SOBRE EL APARATO DIGESTIVO

La ingestión de alcohol puede dar por resultado inflamación del esófago y del estómago y causar dolor epigástrico y hemorragia del tubo digestivo, por lo que el alcohol es una de las causas más frecuentes de gastritis hemorrágica. Los vómitos violentos pueden producir hemorragia grave a consecuencia de una lesión de Mallory-Weiss, es decir, un desgarro longitudinal en la mucosa de la unión gastroesofágica (Laine, 2015; Nojkov and Cappell, 2016).

2.2.1 TRASTORNOS DE LA MOTILIDAD ESOFÁGICA Y REFLUJO GASTROESOFÁGICO

Los trastornos de la motilidad esofágica son afectaciones que pueden atribuirse a la disfunción neuromuscular del esófago, la cual con frecuencia se vincula con disfagia, dolor torácico o pirosis. La enfermedad por reflujo gastroesofágico, se produce por reducción de la presión del esfínter esofágico inferior (Kahrilas and Hirano, 2015).

2.2.2 GASTRITIS AGUDA Y ALTERACIONES EN LA MOTILIDAD GÁSTRICA

Ciertos alimentos y bebidas participan en la génesis de las enfermedades pépticas (Bienia, Sodaloski and Luchowska, 2002). Trastornos crónicos específicos que tiene un nexo sólido con ulcera péptica, incluyen antecedentes de consumo de alcohol, un subtipo de gastritis raro, pero potencialmente letal es la gastritis flemonosa, una infección bacteriana del estómago, que se presenta con mayor frecuencia en alcohólicos (Del Valle, 2015). Las gastritis hemorrágicas y erosivas, se desarrollan en varias situaciones clínicas, las más importantes: ingestión de antiinflamatorios no esteroideos o de alcohol, así como el estrés. Hasta el 20 % de los alcohólicos bebedores activos, tienen síntomas de hemorragia digestiva alta (Laine, 2015; Metha, 2016).

2.2.3 ALTERACIONES EN LA MOTILIDAD INTESTINAL Y ALTERACIONES ESTRUCTURALES DEL INTESTINO DELGADO

La intoxicación por etanol es una causa común de náuseas y vómitos (Hasler, 2015) y también están presentes en el síndrome de abstinencia (Sullivan et al., 1989). El consumo de etanol por tiempo prolongado puede causar diarrea secretora al lesionar el enterocito y disminuir por ese mecanismo la absorción de agua y sodio, además de acelerar el tránsito y de provocar otras alteraciones (Camillieri y Murray, 2015).

2.2.4 PANCREATITIS AGUDA

El alcohol es la segunda causa más común de pancreatitis aguda, propicia del 15 al 30 % de los casos. En su etiopatogenia se han involucrado: efectos directos de alcohol, del acetaldehído, del déficit de citrato y reducción del flujo sanguíneo (isquémico), también por incrementar el nivel de los triglicéridos séricos puede desencadenar una crisis de pancreatitis aguda (Sakorafas and Tsiotou, 2000). El 25 % de los pacientes que han presentado un ataque de pancreatitis aguda, presentará una recidiva. Los dos factores causales más comunes son el consumo de bebidas alcohólicas y colelitiasis (Conwell, Banks and Greenberger, 2015).

2.2.5 PANCREATITIS CRÓNICA

El alcoholismo es la causa más frecuente de pancreatitis crónica (Yang, Vadhavkar, Singh y Omary, 2008). Consumir alcohol y fumar tabaco se vincula con fibrosis pancreática, calcificaciones y progresión de la enfermedad (Sakorafas y Tsiotou, 2000). Una de las causas de diarrea crónica en base al mecanismo fisiopatológico de esteatorrea, es la pancreatitis crónica alcohólica, que genera mala digestión intraluminal por insuficiencia exocrina del páncreas (alteración que se produce cuando se pierde más del 90 % de la función secretora de esta glándula) (Camillieri y Murray, 2015).

2.2.6 *PATOLOGIA HEPÁTICA*

El consumo de alcohol es una de las principales causas de enfermedad hepática. Causa 2,5 millones de muertes cada año, atribuibles a la cirrosis. La cantidad y la duración del consumo son los factores más importantes para el desarrollo de hepatopatía alcohólica, que consiste en tres lesiones principales: hígado graso, hepatitis alcohólica y cirrosis.

El hígado graso existe en más del 90 % de los bebedores cotidianos y los que beben de forma compulsiva. Un porcentaje mucho menor de los bebedores con alcoholismo intenso progresa a hepatitis alcohólica, considerada precursora de la cirrosis.

El pronóstico de la hepatopatía alcohólica grave es funesto; la mortalidad de pacientes con este trastorno concurrente con cirrosis es cercana al 60 % en cuatro años. Aunque el alcohol se considera una toxina hepática directa, sólo del 10 al 20 % de los alcohólicos desarrolla hepatitis alcohólica. Se desconoce la explicación para esta aparente paradoja, pero implica una interacción compleja entre factores facilitadores, como los patrones de ingestión, dieta, obesidad y género. No hay herramientas diagnósticas que permitan predecir la susceptibilidad individual a la hepatopatía alcohólica; pero la patología, habitualmente se identifica mediante pruebas de detección rutinaria (Zimmermann, et al., 2012; Maillard y Sorrell, 2015):

1. HIGADO GRASO O ESTEATOSIS

El hígado tiene un repertorio limitado de respuestas a la lesión. El hígado graso es la respuesta histológica inicial y más frecuente a los estímulos hepatotóxicos, incluida la ingestión excesiva de alcohol (Sobolewski, et al., 2015). La acumulación de grasa dentro de los hepatocitos perivenulares coincide con la localización de la deshidrogenasa alcohólica, la principal enzima para el metabolismo del etanol. La ingestión continua de alcohol induce la acumulación de grasa en todo el lobulillo hepático. A pesar del intenso cambio adiposo y distorsión de los hepatocitos con la grasa macrovesicular, el cese del consumo permite la normalización de la estructura hepática y el contenido de grasa. Las alteraciones de laboratorio típicas en el hígado graso son inespecíficas e incluyen aumentos modestos de aspartato aminotransferasa (GOT), alanina aminotransferasa (GPT) y γ -glutamil transpeptidasa (GGT), a menudo acompañados de hipertrigliceridemia e hiperbilirrubinemia (Maillard y Sorrell, 2015).

2. HEPATITIS ALCOHÓLICA

El avance después de la etapa de hígado graso parece requerir de factores de riesgo adicionales aún por definir. Aunque existen predisposiciones genéticas, la proteína 3 que contiene dominio de fosfolipasa semejante a patatina (PNPLA3), el género es un determinante sólido para la hepatopatía alcohólica (las mujeres son más susceptibles que los hombres debido a efectos aún no bien comprendidos del estrógeno, la proporción de grasa corporal y el metabolismo gástrico del alcohol).

La infección crónica por el virus de hepatitis C (VHC) es una comorbilidad concomitante relevante en la progresión de la hepatopatía alcohólica (desarrollan hepatopatía descompensada a una edad más joven y tienen una supervivencia general menor). Incluso el consumo moderado de alcohol de 20 a 50 gr al día aumenta el riesgo de cirrosis y cáncer hepatocelular en personas infectadas por VHC. El consumo mayor de 50 gr al día de etanol en pacientes infectados por VHC reduce la eficacia del tratamiento antiviral basado en interferón. Se desconoce la patogenia de la lesión hepática alcohólica. En cuanto a las alteraciones de laboratorio, en contraste con otras causas de esteatosis, GOT y GPT casi siempre se elevan dos a siete veces. Rara vez son mayores de 400 UI y el cociente GOT/GPT suele ser mayor de 1. La hiperbilirrubinemia se acompaña de aumentos modestos en la concentración de fosfatasa alcalina. Se cree que la hepatitis alcohólica es precursora de la cirrosis, sin embargo, como con el hígado graso, es reversible cuando se suspende el consumo alcohólico (Maillard y Sorrell, 2015).

3. CIRROSIS

Al final, la lesión del hepatocito y la regeneración alterada después del consumo de alcohol se relacionan con la activación de células estelares y producción de colágena que son los fenómenos clave en la fibrogénesis. La fibrosis resultante del consumo continuo de alcohol determina el trastorno estructural del hígado y de la fisiopatología relacionada (Li, Zhao and Gelernter, 2012; More et al., 2013; Chamorro, et al., 2014; Ozaki, et al., 2016; Moreau, 2016). La cirrosis se encuentra hasta en un 50 % de los pacientes con hepatitis alcohólica demostrada por biopsia y su regresión es incierta, incluso con la abstinencia. Las alteraciones de laboratorio en el trastorno de la función sintética de los hepatocitos indica enfermedad más grave. La hipoalbuminemia y la coagulopatía son frecuentes en la lesión hepática avanzada. La demostración ecográfica de la inversión del flujo en la vena porta, ascitis y colaterales venosos intraabdominales indica lesión hepática grave, con menor probabilidad de reversión completa. Los pacientes graves con hepatitis alcohólica tienen tasas de mortalidad a corto plazo (30 días) superiores al 50 %. La hepatitis alcohólica grave va precedida por coagulopatía (aumento del tiempo de protrombina mayor de 5 segundos), anemia, concentraciones de albúmina sérica inferiores a 25 g/l (2,5 mg/100 ml), bilirrubina sérica mayor de 137 umol/l (8 mg/100 ml), insuficiencia renal y ascitis (Tripodi et al., 2011). La presencia de ascitis, hemorragia por varices, encefalopatía profunda o síndrome hepatorenal predice un pronóstico funesto (Maillard y Sorrell, 2015). La abstinencia completa de alcohol es la piedra angular del tratamiento (Addolorato, et al., 2013; Vuittonet, et al., 2014). La omisión total del consumo de alcohol se relaciona con mejoría en la supervivencia y la posible reversión de la lesión histológica, cualquiera que sea el cuadro clínico inicial.

2.3 *EFFECTOS TÓXICOS SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y PERIFÉRICO*

Alrededor de 35 % de los bebedores (y una proporción mucho más alta de los alcohólicos) presenta un episodio de amnesia anterógrada transitoria, en la cual la persona olvida todo o parte de lo que ocurrió durante una noche de embriaguez.

Otro problema frecuente que se presenta después de haber consumido una o dos bebidas poco antes de la hora de acostarse, es la alteración del sueño. Aunque el alcohol podría al principio ayudar a una persona a dormir, altera el sueño durante el resto de la noche.

El alcohol relaja los músculos de la faringe, lo cual puede ocasionar ronquidos y exacerbar la apnea del sueño. Los pacientes también presentan ensoñaciones inquietantes y a veces perturbadoras. Todos estos trastornos del sueño son más acentuados en los alcohólicos y su persistencia puede contribuir a las recaídas.

Otra consecuencia frecuente del consumo de alcohol es la *alteración de la conducta y la coordinación*, lo que aumenta el riesgo de lesiones. El consumo intenso de alcohol también se acompaña de cefalea, sed, náusea, vómito y fatiga al día siguiente, un *síndrome de resaca* que es la causa de gran parte del absentismo y de las disfunciones cognitivas transitorias en el trabajo y en la escuela.

El consumo crónico de dosis altas causan *neuropatía periférica* en casi 10% de los alcohólicos; como en la diabetes, los pacientes presentan entumecimiento bilateral de las extremidades, hormigueo y parestesias, todo lo cual es más intenso en las regiones distales.

Cerca de 1 % de los alcohólicos desarrolla *degeneración o atrofia cerebelar*, lo que ocasiona un síndrome de bipedestación y marcha inestables progresivas, a menudo acompañadas de nistagmo ligero; los estudios de neuroimagen revelan atrofia del vermis cerebelar. Por fortuna, muy pocos alcohólicos (quizá sólo uno de cada 500 para el síndrome completo) desarrollan los *Síndromes de Wernicke* (oftalmoparesia, ataxia y encefalopatía) y *Korsakoff* (amnesia retrógrada y anterógrada), aunque una proporción más elevada tiene uno o más hallazgos neuropatológicos relacionados con estos trastornos. Esto se debe a las bajas concentraciones de tiamina, sobre todo en personas predispuestas, con deficiencias de la transcetolasa.

Los alcohólicos pueden manifestar *problemas cognitivos y alteraciones transitorias de la memoria* que persisten por semanas a meses después de beber intensamente durante días o semanas. La *atrofia del cerebro*, que se manifiesta como crecimiento de los ventrículos y ensanchamiento de los surcos corticales en la neuroimagen cerebral, se presenta en cerca del 50 % de los alcohólicos crónicos; estos cambios suelen ser reversibles cuando se mantiene la abstinencia. No hay un síndrome de demencia alcohólica solo; más bien, la designación se utiliza para describir a los pacientes con alcoholismo crónico que tienen cambios cognitivos irreversibles, por diversas causas (Schuckit, 2015).

2.3.1 POLINEUROPATIA PERIFERICA

En esta alteración los déficits sensitivos casi siempre son graduales, distales y tienen una distribución simétrica. Las disestesias, seguidas de entumecimiento, comienzan en los dedos de los pies y ascienden de forma simétrica. El déficit suele describirse como de tipo “calcetín-guante”. Aunque la mayor parte de las polineuropatías es pansensorial y afecta todas las modalidades de la sensación, tal vez aparezca disfunción sensitiva selectiva según el tamaño de la fibra nerviosa. Las polineuropatías de fibras pequeñas se caracterizan por disestesias urentes, dolorosas, con reducción de la sensación a la punción y a la temperatura, pero sin afectar la cinestesia, la función motriz y los reflejos osteotendinosos (Aminoff, 2015). Para el diagnóstico puede utilizarse la electromiografía. Tratamiento: Abstinencia alcohólica y del déficit nutricional y de tiamina (100 mg/ 24h). Tratamiento sintomático de las neuropatías sensitivas dolorosas: Primera línea: Lidocaína 5 % parches, Antidepresivos tricíclicos Amitriptilina 10-100 mg/ 24 h, Gabapentina 300-1200 mg/ 8 h, Pregabalina 50-100 mg/ 8 h, Duloxetina 30-60 mg/ 24h (Amato y Barohn, 2015).

2.3.2 INSUFICIENCIA DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

Las anormalidades en la función vagal parasimpática y simpática eferente por lo común son leves en individuos con neuropatía alcohólica. Surgen síntomas clínicos de insuficiencia de tipo autónomo por lo común cuando la polineuropatía es grave y coexiste a menudo con encefalopatía de Wernicke. La lesión del sistema nervioso autónomo puede contribuir a los índices altos de mortalidad propios del alcoholismo (Low y Engstrom, 2015).

2.3.3 ENCEFALOLAPÍA DE WERNICKE-KORSAKOFF

La carencia de tiamina produce disminución difusa de la utilización cerebral de la glucosa y provoca daño mitocondrial. Debido a la alteración de la actividad de la cetoglutarato α deshidrogenasa se genera una acumulación de glutamato, lo cual, unido a la deficiencia energética, puede provocar daño celular excitotóxico (Hemphill, Smith y Gress, 2015). El cuadro clínico es el de un paciente desnutrido (con frecuencia alcohólico, aunque no siempre) con confusión, ataxia y diplopía derivada de la inflamación y necrosis de estructuras periventriculares de la línea media, como el tálamo dorsomedial, cuerpos mamilares, cerebelo medial, sustancia gris periacueductal y núcleos troclear y abductor. El daño al tálamo dorsomedial, se relaciona más con la pérdida de memoria (Seeley y Miller, 2015). Tratamiento: La Enfermedad de Wernicke es una urgencia médica y requiere la administración inmediata de tiamina, en dosis de 100 mg por vía intravenosa o intramuscular, puede revertir el cuadro, si se administra en los primeros días después del inicio de los síntomas. Esta dosis debe mantenerse a diario hasta que el paciente reanude una dieta normal y debe inyectarse antes de suministrar cualquier solución glucosada intravenosa. Algunos proponen aplicar dosis mayores de 100 mg cada 6 h o más. La administración de glucosa puede precipitar una enfermedad de Wernicke en un paciente no afectado con anterioridad o dar lugar a empeoramiento rápido de una modalidad inicial de la enfermedad. Por esta razón, debería administrarse tiamina a todos los pacientes alcohólicos que precisen glucosa parenteral (Gregory y Martin del Campo, 2014). La deficiencia de tiamina prolongada sin tratamiento puede ocasionar un síndrome amnésico irreversible y

profundo (síndrome de Korsakoff) e incluso la muerte. En el síndrome de Korsakoff, el paciente es incapaz de recordar nueva información a pesar de que la memoria inmediata, la capacidad de atención y el nivel de conciencia sean normales. Hay afectación grave de la memoria para eventos nuevos, en tanto que el conocimiento adquirido antes de la enfermedad se mantiene casi intacto. Los pacientes se confunden con facilidad, están desorientados y no pueden almacenar información más de unos cuantos minutos. En un plano superficial, pueden conversar, participar, realizan tareas sencillas y siguen órdenes inmediatas. Con frecuencia hay confabulación, aunque no siempre existe. No hay un tratamiento específico porque la deficiencia previa de tiamina produjo daño irreversible a los núcleos talámicos mediales y los cuerpos mamilares. La atrofia de los cuerpos mamilares puede ser visible en la RMN en la fase crónica (Sullivan and Marsch, 2003; Noble and Weimer, 2014).

2.3.4 DEGENERACIÓN ALCOHÓLICA CEREBELOSA

Una ataxia de la marcha subaguda que se presenta durante semanas o meses (degeneración aguda del vermis) puede ser consecuencia directa de la combinación de alcoholismo y desnutrición, sobre todo por carencia de vitaminas B1 y B12 (Crowdy y Marple-Horvat, 2004; Fitzpatrick, Jackson y Crowe, 2008; Phillips, Ogeil y Muller, 2009; Pandolfo y Manto, 2013; Fitzpatrick y Crowe, 2013; Edwards and Guenther, 2013; Rosenberg, 2015; Sawyer et al., 2016).

2.3.5 ENFERMEDAD DE MARCHIAFAVA-BIGNAMI

Hay informes de un síndrome idiopático poco frecuente de demencia y convulsiones con degeneración del cuerpo calloso, sobre todo en bebedores de vino tinto italiano “enfermedad de Marchiafava-Bignami” (Seeley y Miller, 2015). Se caracteriza por alteración del estado mental, convulsiones y síntomas del sistema nervioso central multifocales (disartria, disfagia, tetraparesia, astasia-abasia, Babinsky), que resulta de la desmielinización progresiva y necrosis del cuerpo calloso (Chen y Cheng, 2012; Kinno et al., 2013; Hoshino et al., 2013; Kakkar, Prakashini y Polnaya, 2014; Hillbom et al., 2014; Lakanatos et al., 2014; Lucato, Freua y Kok, 2015; Pinto et al., 2016).

2.4 EFECTOS TÓXICOS SOBRE EL APARATO CIRCULATORIO CENTRAL Y PERIFÉRICO

2.4.1 HIPERTENSIÓN ARTERIAL

El consumo de tres o más bebidas al día da por resultado un incremento de la tensión arterial dependiente de la dosis, la cual se normaliza al cabo de semanas de abstinencia. Por consiguiente, el consumo intenso de bebidas alcohólicas es un factor importante en la hipertensión leve a moderada (Patel et al., 1997; Taylor et al., 2009; Briasoulis et al., 2012).

2.4.2 MIOCARDIOPATÍA ALCOHÓLICA y CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Las personas con un considerable consumo crónico de bebidas alcohólicas también tienen un incremento en el riesgo de arteriopatía coronaria (Mukamal y Rimm, 2001; Kokolis, et al., 2006; Ikehara et al., 2009; Costanzo et al., 2010; Roy et al., 2010), lo cual, en parte, está relacionado con un aumento de las lipoproteínas de baja densidad y conlleva un incremento del riesgo de miocardiopatía por efectos directos del alcohol sobre el músculo cardíaco (Urbano-Marquez et al., 1989; Lee y Reagan, 2002; Piano, 2002; Iacovoni, De Maria y Gavazzi, 2010; George y Figueredo, 2011; Kycna y Murín, 2011; Guzzo-Merello et al., 2014;) con una vulnerabilidad genética condicionada (Fernandez-Solá, et al., 2002), dosis dependiente (Nicolás et al., 2002; Guzzo-Merello et al., 2015) y con diferencias en género (Fernandez-Sola y Nicolas-Arfelis, 2002; Piano y Phillips, 2014).

2.4.3 *ARRITMIAS*

Los síntomas de miocardiopatía comprenden arritmias inexplicables en personas con alteraciones de ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca, hipocontractilidad del músculo cardíaco y dilatación de las cuatro cavidades cardíacas, con trombos murales asociados e insuficiencia de la válvula mitral (Wang et al., 2016). Las arritmias auriculares y ventriculares (Day et al., 1993; Krasniqi et al., 2011; Mozos, 2015; Van Stigt et al., 2016), sobre todo la taquicardia paroxística, también pueden presentarse en forma temporal después del consumo intenso de bebidas en personas que no muestran ninguna otra manifestación de cardiopatía, un síndrome que se conoce como “corazón festivo” o “corazón de vacaciones” (Steinbigler et al., 2003; Balbao, de Paola y Fenelon, 2009; George, Figueredo, 2010; Krasniqi et al., 2011; Tonelo et al. 2013; Ghadri et al 2013; Carey et al. 2014).

2.5 *EFECTOS TÓXICOS SOBRE EL METABOLISMO*

El alcohol (etanol en bebida) se distribuye en todo el organismo, afecta casi a todos los sistemas y modifica prácticamente todo proceso neuroquímico que tiene lugar en el cerebro. Esta droga posiblemente exacerba la mayor parte de los trastornos médicos, afecta casi a cualquier fármaco metabolizado en el hígado y temporalmente simula varios trastornos médicos (p.ej., diabetes) y psiquiátricos (p.ej., depresión). El riesgo de por vida de tener problemas repetitivos con el alcohol es de casi 20 % en varones y 10 % en las mujeres, sin importar la educación de una persona o sus ingresos.

Si bien una bebida contiene alrededor de 300 kJ o 70 a 100 kcal, éstas carecen de minerales, proteínas y vitaminas. Además, el alcohol también interfiere en la absorción de vitaminas en el intestino delgado y disminuye su almacenamiento en el hígado con efectos moderados sobre el folato (folacina o ácido fólico), la piridoxina (B6), la tiamina (B1), el ácido nicotínico (niacina, B3) y la vitamina A (Schuckit, 2015).

2.5.1 *HIPOGLUCEMIA ALCOHOLICA*

Una ingestión intensa y rápida, en un individuo sano en ayunas posiblemente produce hipoglucemia transitoria al cabo de 6 a 36 h, lo cual se debe a las acciones agudas del etanol sobre la gluconeogénesis. Esto puede dar por resultado anomalías transitorias en las pruebas de tolerancia a la glucosa (con un diagnóstico erróneo resultante de diabetes mellitus) hasta que el alcohólico se ha abstenido de beber durante dos a cuatro semanas (Schuckit, 2015). El etanol bloquea la gluconeogénesis pero no la glucogenólisis; de este modo, la hipoglucemia inducida por tal tóxico típicamente aparece después de una embriaguez de varios días en la cual la persona consume pocos alimentos que conduce a la depleción de glucógeno. El etanol por lo común se cuantifica en la sangre para la fecha en que es llevado el paciente al médico, pero las concentraciones del mismo casi no guardan relación con la glucemia. La gluconeogénesis constituye el mecanismo predominante de producción de glucosa durante la hipoglucemia duradera, razón por la cual las bebidas alcohólicas contribuyen a la progresión de la hipoglucemia en sujetos con diabetes tratada con insulina (Cryer y Davis, 2015).

2.5.2 *CETOACIDOSIS ALCOHÓLICA:*

La cetoacidosis alcohólica (CAA), que probablemente refleja una disminución de la oxidación de los ácidos grasos asociada a una dieta deficiente o a vómitos recidivantes, se puede diagnosticar erróneamente como cetosis diabética. Con la primera, los pacientes muestran un incremento de las cetonas en suero junto con un incremento leve de la glucosa pero un desequilibrio aniónico considerable, un incremento leve a moderado del lactato sérico y un cociente hidroxibutirato β /lactato entre 2:1 y 9:1 (lo normal es 1:1) (Schuckit, 2015). La CAA casi siempre se acompaña de déficit en el líquido extracelular y es necesaria la sustitución, mediante la administración IV de solución salina y glucosa (glucosa al 5% en solución salina al 0,9 %) (DuBose, 2015). Antes de la perfusión de suero glucosado, debe administrarse tiamina endovenosa a todos los pacientes alcohólicos (Gregory y Martin del Campo, 2014).

2.5.3 *HIPOFOSFATEMIA*

La hipofosfatemia aparece con extraordinaria frecuencia en individuos hospitalizados y suele ser consecuencia de los desplazamientos intracelulares rápidos de fosfato en personas caquéticas o alcohólicas que reciben soluciones glucosadas intravenosas. Las secuelas clínicas adversas son numerosas; algunas, como la insuficiencia cardiopulmonar aguda, se denominan en conjunto síndrome de realimentación y pueden poner en riesgo la vida. (rabdomiolisis o, incluso paro respiratorio), Este trastorno se puede acompañar de hemorragia de tubo digestivo alto, pancreatitis y neumonía (DuBose, 2015). En la medida de lo posible se prefiere el apoyo nutricional oral o entérico; el tratamiento de comienzo lento permite la readaptación de las funciones metabólicas e intestinales (Heimbürger, 2015).

2.5.4 *HIPERURICEMIA*

El alcohol facilita la hiperuricemia porque aumenta la producción de uratos y disminuye la excreción de ácido úrico. El consumo excesivo de alcohol acelera la degradación hepática del ATP, aumenta la síntesis de uratos y también puede causar hiperlactacidemia, que bloquea la secreción de ácido úrico. También puede influir el alto contenido de purinas de algunas bebidas alcohólicas como la cerveza. El consumo de cerveza confiere mayor riesgo de gota que el de licores, y la ingestión moderada de vino no eleva el riesgo de gota. El tratamiento sistemático de la hiperuricemia asintomática no está justificado, salvo para prevenir la nefropatía aguda por ácido úrico. Sin embargo, si ésta se diagnostica, es necesario determinar la causa. Si se trata de un trastorno secundario, se deben corregir los factores etiológicos y controlar los problemas asociados, como la hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes mellitus y obesidad (Burns y Wortmann, 2015).

2.5.5 *DISLIPEMIAS*

Entre las causas de dislipemia por exceso de secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) por el hígado, está el consumo habitual y abusivo de bebidas alcohólicas, ya que, el mismo, inhibe la oxidación de los ácidos grasos libres en el hígado y así induce la síntesis de triglicéridos (TG) en dicha glándula y la secreción de VLDL. Este tipo de consumo, también incrementa las concentraciones plasmáticas de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) y hay que pensar en tal posibilidad en pacientes con una combinación poco común de incremento de TG y aumento de HDL-C (Rader and Hobbs, 2015).

2.5.6 DEFICITS VITAMINICOS B: DE TIAMINA, RIBOFLAVINA, NIACINA, PIRIDOXINA

Las vitaminas son componentes indispensables en la alimentación del ser humano dado que en el cuerpo no se sintetizan o lo hacen en forma inadecuada. Sólo se necesitan cantidades pequeñas de estas sustancias para llevar a cabo reacciones bioquímicas esenciales. Son poco comunes las deficiencias evidentes de vitaminas y oligoelementos en los países occidentales por la abundancia de alimentos variados y de bajo costo; el enriquecimiento de los alimentos y el uso de complementos. Sin embargo, pueden aparecer deficiencias de múltiples nutrientes en personas con enfermedades o alcoholismo crónico (Russell y Suter, 2015):

1. Déficit de tiamina (Vitamina B1)

La deficiencia de tiamina es una complicación frecuente del alcoholismo (ver punto 2.3.3-5, en el capítulo), pero suelen evitarse sus manifestaciones por la administración de dosis terapéuticas de la vitamina en individuos tratados por abuso en el consumo de alcohol (Russell y Suter., 2015).

2. Déficit de riboflavina (Vitamina B2)

Participa como coenzima respiratoria y donante de electrones, en metabolismo de lípidos, carbohidratos y proteínas. Interviene en el metabolismo de fármacos y esteroides, incluidas las reacciones de desintoxicación. Las manifestaciones clínicas de su déficit (carencia nutricional) son inespecíficas: lesiones en las superficies mucocutáneas de la boca y la piel, vascularización corneal, anemia y cambios en la personalidad. La capacidad que tiene el tubo digestivo para absorber riboflavina es limitada (casi 20 mg si se administran en una dosis oral).

La homocisteinemia elevada en pacientes alcohólicos se asocia no sólo a la concentración de alcohol en sangre sino también al déficit de folato y riboflavina (Heese et al., 2012)

3. Déficit de niacina (Vitamina B 3)

El término niacina se refiere al ácido nicotínico y a la nicotinamida y sus derivados biológicamente activos. Son importantes en numerosas reacciones de oxidación y reducción en el organismo. La deficiencia produce pelagra; y en países occidentales, se encuentra principalmente en alcohólicos, en sujetos con déficits congénitos de absorción intestinal y renal de triptófano (precursor de niacina) y en el síndrome carcinoide. La isoniazida es análogo estructural de la niacina y puede precipitar pelagra.

Los primeros síntomas de pelagra son pérdida del apetito, debilidad generalizada e irritabilidad, dolor abdominal y vómito. Después se presenta glositis con lengua brillante y un exantema pigmentado y escamoso característico, con predominio en las zonas expuestas a la luz solar. Este exantema se conoce como collar de Casal porque forma un círculo alrededor del cuello; se observa en casos avanzados. Es posible encontrar vaginitis y esofagitis. También son parte del síndrome de pelagra la diarrea (una parte se debe a proctitis y otra a absorción deficiente), depresión, convulsiones y demencia. Las principales manifestaciones de este síndrome en ocasiones se conocen como "las tres D": (dermatitis, diarrea y demencia). El tratamiento de la pelagra consiste en administrar complementos orales de 100 a 200 mg de nicotinamida o ácido nicotínico tres veces al día durante cinco días.

4. Déficit de piridoxina (Vitamina B6)

La vitamina B6 se refiere a una familia de compuestos que incluyen piridoxina, piridoxal, piridoxamina y sus derivados 5'-fosfato. El fosfato de 5'-piridoxal (PLP) es un cofactor para más de 100 enzimas involucradas en el metabolismo de los aminoácidos. También participa en la síntesis de hemo y neurotransmisores y en el metabolismo del glucógeno, lípidos, esteroides, bases esfingoides y varias vitaminas, en especial la conversión de triptófano en niacina. La deficiencia incluye cambios epileptiales, neuropatía periférica, resultados anormales en el electroencefalograma y cambios de personalidad que incluyen depresión y confusión. Anemia microcítica hipocrómica, disfunción plaquetaria, hiperhomocisteinemia y mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, inflamación y aumento de la proteína C reactiva. Ciertos fármacos, como la isoniazida, L-dopa, la penicilamina y cicloserina interactúan con PLP. Para evitar que se presente neuropatía, es necesario administrar piridoxina junto con isoniazida. El aumento en la proporción de GOT con GPT que se observa en la hepatopatía alcohólica refleja la dependencia relativa de la GOT de la vitamina B6. El tratamiento de la deficiencia de esta vitamina es con 50 mg/día de la misma; se administran dosis más altas de 100 a 200 mg/día si el cuadro está relacionado con el uso de otros fármacos. No se debe administrar vitamina B6 con L-dopa porque la vitamina interfiere en la acción de este fármaco.

5. Déficit de ácido fólico (Vitamina B9)

El alcohol también es un antagonista del folato, ya que los pacientes que consumen bebidas alcohólicas padecen anemia megaloblástica que responde a las cantidades normales de folato en la alimentación o a dosis fisiológicas de ácido fólico pero sólo cuando se retira el alcohol. La macrocitosis eritrocitaria guarda una relación directa con el consumo prolongado de alcohol, aun cuando las concentraciones de folato sean normales. El aporte insuficiente de folato es el principal factor causal de la deficiencia en los alcohólicos activos. En algunos países la cerveza contiene una cantidad relativamente considerable de folato, esto depende de la técnica para su elaboración (Hoffbrand, 2015).

6. Déficit de cianocobalamina (Vitamina B12)

El alcohol causa absorción deficiente de cobalamina, la clínica suele ser neurológica: neuropatía periférica bilateral (defecto en la conversión de homocisteína en metionina) o degeneración (desmielinización) de las vías piramidales y posteriores de la médula espinal y, con menos frecuencia, atrofia óptica o síntomas cerebrales. La anemia megaloblástica es poco frecuente. En general, se intenta el tratamiento con cobalamina al menos por tres meses para determinar si los síntomas mejoran (Hoffbrand, 2015).

2.5.7 CAMBIOS HORMONALES

Los cambios hormonales consisten en un aumento de las concentraciones de cortisol, que pueden mantenerse elevadas durante la bebida intensa; inhibición de la secreción de vasopresina a concentraciones crecientes de alcohol en sangre (con el resultado final de que la mayoría de los alcohólicos posiblemente está levemente sobrehidratada); una disminución moderada, además reversible, de la tiroxina (T4) sérica y una disminución más acentuada de la triyodotironina sérica (T3). Se han de revalorar las irregularidades hormonales, ya que pueden desaparecer tras un mes de abstinencia (Schuckit, 2015).

2.6 EFECTOS TÓXICOS SOBRE EL APARATO LOCO-MOTOR

2.6.1 OSTEOPOROSIS

Los efectos del consumo intenso y repetido de alcohol sobre el sistema esquelético comprenden cambios en el metabolismo del calcio, una menor densidad ósea y una disminución del crecimiento de las epífisis, lo que lleva a un incremento del riesgo de fracturas y osteonecrosis de la cabeza del fémur (Schuckit, 2015).

2.6.2 MIOPATÍAS

Entre la mitad y dos tercios de los alcohólicos tienen debilidad muscular esquelética causada por miopatía alcohólica aguda, un trastorno que mejora pero que podría no remitir del todo con la abstinencia (Schuckit, 2015).

2.7 EFECTOS TÓXICOS SOBRE EL APARATO GENITO-URINARIO

2.7.1 INSUFICIENCIA TESTICULAR

El consumo de bebidas alcohólicas durante la adolescencia puede afectar al desarrollo sexual normal y el inicio de la capacidad de reproducción. Aun cuando no existan alteraciones hepáticas, una minoría importante de varones alcohólicos crónicos muestra atrofia testicular irreversible con retracción de los túbulos seminíferos, decrementos del volumen de semen y una disminución de la cifra de espermatozoides (Schuckit, 2015).

2.7.2 DISFUNCIÓN ERECTIL

A cualquier edad, las dosis moderadas de etanol (p. ej., concentraciones sanguíneas de alcohol de 0,06 g/ 100ml) pueden incrementar la libido, pero también disminuir la capacidad eréctil de los varones (Schuckit, 2015). Entre las causas orgánicas de disfunción eréctil (DE) neurógenas, relacionadas con la neuropatía periférica se encuentra el alcoholismo. La exploración neurológica debe incluir una valoración del tono del esfínter anal, del reflejo bulbocavernoso y pruebas para detectar neuropatía periférica. A los pacientes con hábitos de riesgo alto, se les debe explicar la importancia de estos factores en el desarrollo de DE. Los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5), son eficaces en personas con DE de cualquier edad, gravedad y causa. En el caso de sildenafil y vardenafil, el etanol puede afectar su eficacia (McVary, 2015).

2.7.3 CAMBIOS CICLO MENSTRUAL

La ingestión repetida de dosis altas de etanol por las mujeres puede dar por resultado amenorrea, disminución del tamaño de los ovarios, la abolición de cuerpos lúteos con esterilidad concomitante y un incremento del riesgo de aborto espontáneo (Schuckit, 2015).

2.7.4 SÍNDROME ALCOHÓLICO FETAL (SAF)

El consumo intenso de bebidas alcohólicas durante el embarazo conlleva el transporte rápido de etanol y acetaldehído a través de la placenta, lo que puede llevar a consecuencias graves en el desarrollo fetal. El SAF se presenta en alrededor del 5 % de los niños que nacen de madres muy bebedoras y que comprende cualesquiera de los siguientes: cambios faciales con pliegues en los epicantos oculares, formación deficiente del pabellón auricular, microdoncia con esmalte defectuoso, comunicaciones interauriculares e interventriculares, un pliegue palmar anómalo y limitación del movimiento articular y microcefalia con retraso mental. Los trastornos menos penetrantes del mismo, incluyen combinaciones de peso bajo al nacer, menor cociente intelectual, comportamiento hiperactivo y algunas deficiencias cognitivas modestas. No se ha definido la cantidad de etanol necesaria ni el tiempo de vulnerabilidad durante el embarazo, por lo que es recomendable aconsejar a las mujeres embarazadas que se abstengan por completo de consumir bebidas alcohólicas (Schuckit, 2015).

2.8 EFECTOS TÓXICOS SOBRE EL SISTEMA HEMATOPOYÉTICO

2.8.1 SERIE ROJA: MEGALOBLASTOSIS

El etanol produce un incremento del tamaño de los eritrocitos (volumen globular medio, VCM), lo que refleja sus efectos sobre las células precursoras. Si el consumo intenso de alcohol se acompaña de deficiencia de ácido fólico, también puede haber neutrófilos hipersegmentados, reticulopenia y una médula ósea hiperplásica; cuando hay desnutrición, se observan cambios sideroblásticos (Schuckit, 2015).

2.8.2 SERIE BLANCA: NEUTROPENIA

El consumo intenso y crónico de bebidas alcohólicas puede reducir la producción de leucocitos, disminuir la movilidad y la adherencia de los granulocitos y alterar las respuestas de hipersensibilidad tardía a nuevos antígenos (con un posible resultado falso negativo en la prueba cutánea con tuberculina). Las deficiencias inmunitarias concomitantes contribuyen a la vulnerabilidad a las infecciones, entre ellas hepatitis e infección por VIH y la interferencia en su tratamiento (Schuckit, 2015).

2.8.3 SERIE PLAQUETAR: TROMBOCITOPENIA

Muchos alcohólicos tienen trombocitopenia leve, la cual se suele resolver al cabo de una semana de abstinencia, a menos que haya cirrosis hepática o esplenomegalia congestiva (Schuckit, 2015).

2.9 EFECTOS TÓXICOS RELACIONADOS CON LA PATOLOGÍA ONCOLÓGICA

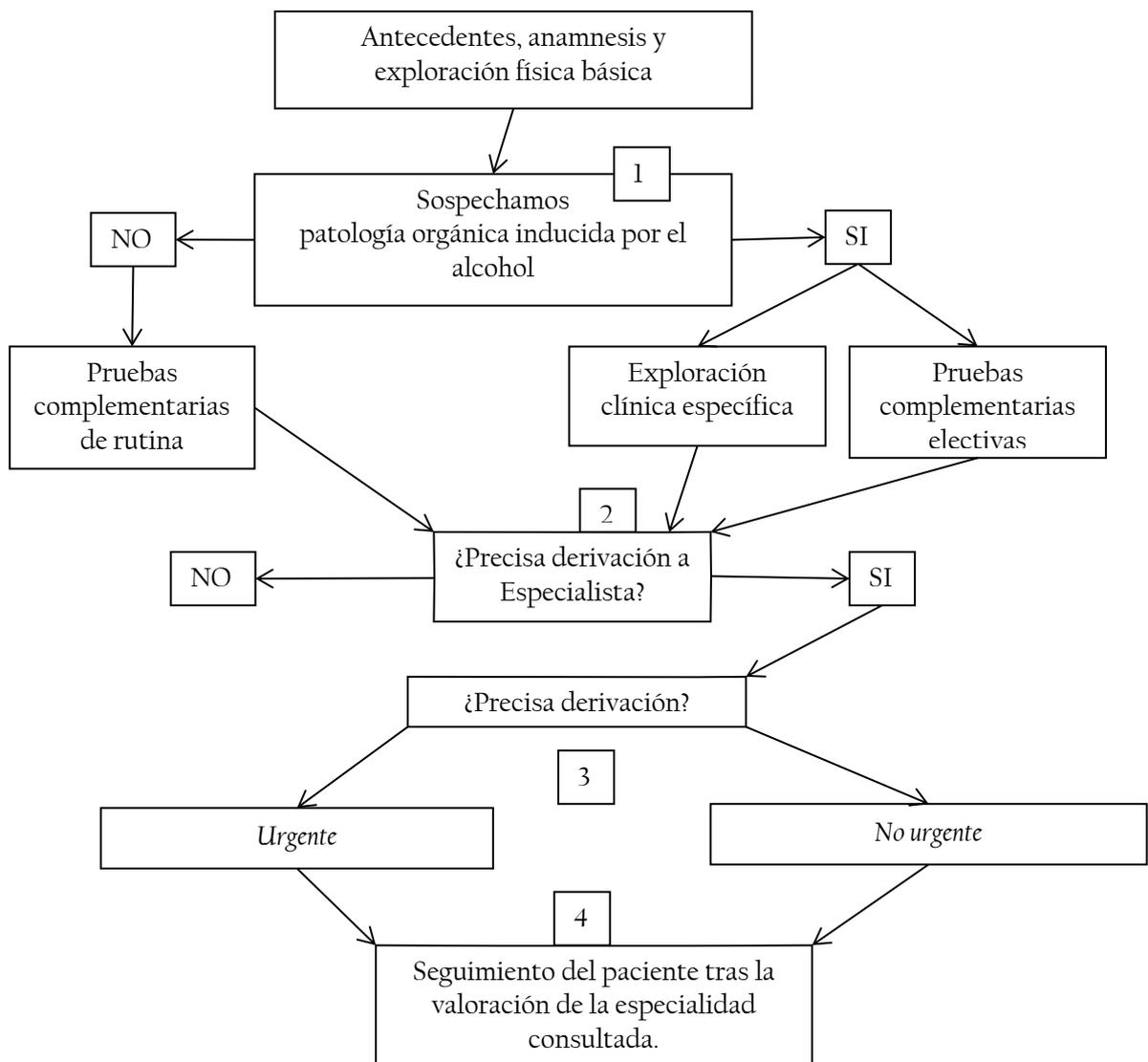
2.9.1 CARCINOMA HEPATOCELULAR

El carcinoma hepatocelular es uno de los cánceres más frecuentes a nivel mundial. Su frecuencia global anual es de un millón de casos y la proporción entre varones y mujeres es de aproximadamente 4:1 (1:1 sin cirrosis a 9:1 en muchos países de elevada incidencia). El índice de frecuencia es igual al índice de mortalidad. Alrededor del 10 % de los portadores crónicos de virus hepatitis C (VHC), manifiestan cirrosis y cada año, cerca del 5 % manifiestan carcinoma hepatocelular. A lo anterior se suman otros dos factores predisponentes: infección por virus de hepatitis B (VHB) y alcoholismo crónico. La supervivencia a largo plazo se asocia con resección, extirpación quirúrgica o trasplante, todos los cuales producen una supervivencia > 70 % a cinco años. El trasplante hepático (trasplante ortotópico de hígado, OLTX), es el único tratamiento para los tumores y para la hepatopatía subyacente de manera simultánea, y puede ser el avance más importante en el tratamiento del carcinoma hepatocelular en 50 años. Por desgracia, sólo beneficia a pacientes con tumores de tamaño limitado sin invasión macrovascular de la vena porta. Los pacientes asintomáticos sin tratamiento con tumores nodulares múltiples sin invasión vascular o diseminación extrahepática tienen una mediana de supervivencia de casi 16 meses. La quimioembolización (TACE) mejora la mediana de supervivencia a 19 a 20 meses y se considera el tratamiento de referencia para estos pacientes, los cuales representan la mayor parte de pacientes con carcinoma hepatocelular, aunque el tratamiento con itrio-90 puede proporcionar resultados similares con menos efectos tóxicos. Los pacientes con enfermedad en etapa avanzada, invasión vascular o enfermedades metastásicas tienen una mediana de supervivencia de casi seis meses. Entre este grupo, los resultados pueden variar con base en la hepatopatía subyacente. Éste es el grupo al cual se dirigen los inhibidores de la cinasa de Raf (vía mitógena de los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular) (Carr, 2015).

2.9.2 AUMENTO DE RIESGO DE CANCER

Un consumo mínimo de 1,5 bebidas estándar al día incrementa 1,4 veces el riesgo relativo en una mujer de padecer cáncer de mama. En personas de uno u otro sexo, cuatro bebidas al día aumentan alrededor de tres veces el riesgo de sufrir neoplasias malignas en boca y esófago, y carcinomas rectales en un factor de 1,5; siete a ocho o más bebidas al día producen cerca de cinco puntos los riesgos de muchas neoplasias. Estas consecuencias pueden ser el resultado directo de los efectos favorecedores de cáncer por el alcohol y el acetaldehído o indirectamente al interferir en la homeostasis inmunitaria (Schuckit, 2015).

3 ALGORITMO DE VALORACION DE PACIENTES CON PATOLOGIA ORGANICA ASOCIADA AL TRASTORNO. POR CONSUMO DE ALCOHOL



4 RECOMENDACIONES AL ALGORITMO

4.1 *Sospechamos en la anamnesis, patología orgánica inducida por el alcohol*

- Pruebas complementarias de rutina - Analítica básica: Bioquímica (perfil hepático, perfil lipídico, renal, amilasa, función tiroidea, ac. Úrico, proteínas totales, albumina, vit. B12, ac. Fólico, Ferritina), hemograma, pruebas de coagulación, anormales y sedimento en orina.
- Pruebas complementarias electivas:
 - ✓ Neurológicas: Test de MOCA (Montreal Cognitive Assesment) orientado al cribado precoz de problemas neuro-cognitivos. TAC cerebral informado.
 - ✓ Digestivo: marcadores serológicos de hepatitis viral, lipasa pancreática, ecografía abdominal informada.
 - ✓ Circulatorio: ECG informado, Rx PA Tórax informada,
 - ✓ Locomotor: Calcio, Fosforo, magnesio.
 - ✓ Ap. Genitourinario: Testosterona, LH, FSH.
 - ✓ Sistema hematopoyético: Índice de saturación de la transferrina.

4.2 *¿Precisa derivación a Especialista?*

En los casos en los que la patología orgánica inducida o agravada por el alcohol no sea tratable desde la UCA, o precise una valoración clínica especializada, se derivará, mediante interconsulta.

4.3 *¿Precisa derivación Urgente?*

En los casos en los que la patología lo requiera, se remitirá sin demora al servicio de urgencia correspondiente, bien por sus medios o solicitando transporte sanitario (TNA, SVB, SAMU).

En los casos no urgentes se derivará mediante interconsulta a la especialidad correspondiente.

4.4 *Seguimiento del paciente tras la valoración de la especialidad consultada.*

Tras la estabilización clínica, el tratamiento aplicado podrá requerir seguimiento ambulatorio por parte de la especialidad correspondiente, limitándose el tratamiento en la UCA, a la patología adictiva.

5 CRITERIOS DE EVIDENCIA

5.1 *Consumo de alcohol y Patología orgánica asociada al alcohol: Nivel I-A*

El consumo de alcohol es uno de los factores más importantes de riesgo de enfermedad, sobre todo para los países desarrollados. Los trastornos neuropsiquiátricos, cardiovasculares y las lesiones no intencionadas, relacionadas con el alcohol, generan una pesada carga de enfermedad y gasto sanitario a la sociedad (Taylor et al., 2007).

Tomar más de 20 gramos de alcohol al día ha sido asociado a un incremento lineal en la incidencia de hipertensión arterial, tanto en hombres como en mujeres (Witteman et al., 1990). Existe una amplia evidencia científica que confirma que un consumo excesivo de alcohol, superior a 2 copas de vino al día, aumenta el riesgo de enfermedades médicas y psiquiátricas, tanto en los bebedores como en los exbebedores (Klatsky et al., 1990).

Se ha comprobado que el consumo excesivo de alcohol puede causar diversas enfermedades cardiovasculares (hipertensión arterial, arritmias, cardiomiopatía, hemorragia cerebral) y todo tipo de enfermedades médicas y trastornos neuro psiquiátricos (Guardia, 2008).

Aumenta el riesgo de hemorragias cerebrales, polineuropatía alcohólica, encefalopatías alcohólicas y deterioro cognitivo, que en casos graves pueden conducir a la demencia alcohólica. (Babor et al., 2003; Anderson y Baumberg, 2006).

El consumo de alcohol es la causa de más de 60 enfermedades, lo cual supone el 4% del gasto global por enfermedad y genera unas tasas de mortalidad y discapacidad equivalentes a las que producen el tabaquismo y la hipertensión arterial (Room et al., 2005).

5.2 *Suplementos vitamínicos*

Para prevenir y tratar patología asociada al alcoholismo, tal y como hemos estudiado en este capítulo, empleamos de forma rutinaria, junto al mantenimiento de la abstinencia alcohólica, hidratación adecuada y suplementos vitamínicos (Climent, 2012). El tratamiento específico del síndrome de Wernicke-Korsakoff (SWK) consiste en la administración de tiamina 100 mg/ día parenteral, añadiendo 1 mg de ácido fólico y complejo polivitamínico (Rubio y Pascual, 2008).

La utilización de los complejos vitamínicos B para el tratamiento de la polineuropatía alcohólica han demostrado eficacia y tolerabilidad en el alcoholismo crónico (Torres y Rubio, 2012).

5.2.1 *Tiamina: Nivel II-A*

Diferentes estudios clínicos avalan el tratamiento del déficit cognitivo y del síndrome de Wernicke-Korsakoff con tiamina. Todavía no existen ensayos clínicos randomizados y no queda definitivamente aclarada la susceptibilidad individual (marcadores genéticos), el rango de dosis terapéutico a emplear en cada caso, la vía, ni la duración del tratamiento a utilizar (Gallant, 1997; Cuevas, 2000; Ambrose et al., 2001; Rubio y Pascual, 2008; Pitel et al., 2011; Climent et al., 2012; Wilson et al., 2016; Nishimoto et al., 2017).

En relación al dolor neuropático de la polineuropatía alcohólica, estudio BAP I, de 8 semanas de duración, 84 pacientes aleatorizados, multicéntrico, doble ciego y controlado por placebo, comparó el tratamiento con vitamina B1 con una combinación de vitaminas B, concluyendo eficacia con disminución del dolor, mejoría en la coordinación, percepción vibración, la función motora y la evaluación global, mediante la administración oral de tiamina (Woelk, et al., 1998).

Otro estudio, con 14 pacientes alcohólicos crónicos con polineuropatía, recibieron 450 mg de benfotiamina al día durante dos semanas, seguidos de 300 mg al día, durante cuatro semanas más. A lo largo del tratamiento se observó regresión de los síntomas de neuropatía y otras alteraciones sensitivas y motoras. Los datos neurofisiológicos apoyaron la evidencia de la positiva dinámica en el sistema nervioso periférico (Anisimova y Danilov, 2001).

5.2.2 *Riboflavina, Piridoxina, Cianocobalamina, Acido Fólico: Nivel II-A*

Si bien junto a la terapéutica con tiamina, si el paciente no presenta ningún problema significativo neurológico o hematológico secundario a la excesiva ingesta de alcohol, la pauta habitual debe consistir en 100 mg / día de tiamina y un complemento polivitamínico (Gallart, 1997; Cuevas, 2000; Climent et al., 2012).

En un estudio con asignación al azar y doble ciego, que incluyó 303 pacientes con polineuropatía alcohólica, se comparó eficacia y la tolerabilidad de las combinaciones tiamina-piridoxina, benfotiamina-piridoxina y los nucleótidos de citidina y uridina, administrados oralmente, durante 21 días. En todos los grupos en tratamiento disminuyeron claramente el dolor y las parestesias, y la sensibilidad a la vibración y la fuerza de dorsiflexión de los pies y de los flexores plantares. No se observaron diferencias en eficacia clínicamente relevantes y todos los medicamentos fueron bien tolerados (Kretschmar et al., 1996).

Con el propósito de evaluar la eficacia terapéutica y la seguridad de dos diferentes formulaciones de vitaminas B en el tratamiento de los síntomas sensitivos de polineuropatía alcohólica, se llevó a cabo un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, en 325 pacientes, asignados a 2 grupos de complejos vitamínicos B (con y sin ácido fólico), de 12 semanas de duración del mismo, la eficacia terapéutica y seguridad quedó demostrada en ambos (Peters et al., 2006).

BIBLIOGRAFIA

- ✓ Addolorato, G. et al. (2013) “Management of alcohol dependence in patients with liver disease”. *CNS Drugs*. Vol: 27 (4), pp: 287-99.
 - ✓ Anisimova, E.I.; Danilov, A.B.(2001) Benfotiamine efficacy in alcoholic polyneuropathy therapy. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*; vol: 101(12), pp: 32-6.
 - ✓ Amato, A.A; Barohn, R.J. (2015) “Neuropatía periférica” en Harrison 19ª Ed. *Mc GrawHill Education*, Vol 2. Cap: 459, pp:2674-94.
 - ✓ Ambrose, M. L., Bowden, S. C., & Whelan, G. (2001). Thiamin Treatment and Working Memory Function of Alcohol-Dependent People: Preliminary Findings. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 25(1), 112-116.
 - ✓ Aminoff, M.J. (2015) “Entumecimiento, hormigueo e hipoestesia” en Harrison 19ª Ed. *Mc GrawHill Education*, Vol 1. Cap: 31, pp: 160-1.
 - ✓ Anderson, P., Baumerg, B (2006) El alcohol en Europa. Una perspectiva de Salud Pública. *Institute of Alcohol Studies*. _Reino Unido.
 - ✓ Aubá, J. et al. (2000) Alcohol. *Sociedad Española de Medicina de Familia y comunitaria*, Barcelona, pags: 139.
 - ✓ Babor, T., Caetano, R., Casswell, S., Edwards, G., Giesbrecht., n., Graham, K., Grube, J., Grunewald, P, Hill, L., Holder, H., Homer, R., Österberg, E., Rehm J., Room, R., Roosow, I.(2003) Alcohol: No Ordinary Commodity. Research and public policy. *Oxford Univerity Press*. Oxford.
 - ✓ Balbao, C.E.; de Palola, A.A.; Fenelon, G.(2009) “ Effects of alcohol on atrial fibrillation: myths and truths”. *The Adv Cardiovasc Dis*. Vol: 3(1), pp: 53-63.
 - ✓ Bienia, A.; Sodolski, W.; Luchowska, E. (2002) “The effect of chronic alcohol abuse on gastric and duodenal mucosa”. *Annales Universitatis Mariae Curie-Sklodowska*. Vol: 57 (2), pp: 570-82.
 - ✓ Briasoulis, A.; Agarwal, V.; Messerli, f.h. (2012) “Alcohol consumption and the risk of hipertensión in men and women: a systematic review and meta-analysis”. *Journal of Clinical Hipertensión*. Vol 14 (11), pp: 792-8.
 - ✓ Burns, C.M.; Wortmann, R.L. (2015) “ Trastornos del metabolismo de la purinas y pirimidinas” en Harrison 19ª Ed. *Mc GrawHill Education*, Vol 2. Cap: 431e, pp:431 e-1-5.
 - ✓ Camilleri, M.; Murray, J.A. (2015) “Diarrea y Estreñimiento” en Harrison 19ª Ed. *Mc GrawHill Education*, Vol 1. Cap: 55, pp:268-9.
 - ✓ Carey, M.G.; Al-Zaiti, S.S.;Korik, T.M.; Pelter, M. (2014) “Holiday heart syndrome”. *American Journal of Critical Care*. Vol 23 (2), pp: 171-2.
 - ✓ Carr, B.I. (2015) “Tumores de hígado y vías biliares” en Harrison 19ª Ed. *Mc GrawHill Education*, Vol 2. Cap: III, pp: 544-52.
-

-
- ✓ Chen, M.H.; Cheng, C.A. (2012) Alcoholic ketoacidosis coincides with acute Marchiafava-Bignami disease. *American Journal of Emergency Medicine*. Vol: 30 (9), pp: 2087-e7-8.
 - ✓ Climent, B. et al.,(2012) Patología médica asociada al consumo perjudicial de alcohol en Pascual y Guardia, Monografía sobre el alcoholismo, *Socidrogalcohol*, Barcelona, pp.182-218.
 - ✓ Conwell, D.L.; Banks, P.; Greengenger, N.J. (2015) “Pancreatitis aguda y crónica” en Harrison 19ª Ed. *Mc GrawHill Education*, Vol 2. Cap: 371, pp.2090-102.
 - ✓ Cortés, M. et al (2013) “Consecuencias bio-psico-sociales derivadas del consumo agudo y crónico de alcohol” en Alcoholismo. Guías clínicas Socidrogalcohol basadas en la evidencia científica. 3ª Ed. *Saned*. pp.44-68.
 - ✓ Costanzo, S. et al. (2010) “Cardiovascular and Overall Mortality Risk in Relation to Alcohol Consumption in Patients With Cardiovascular Disease”. *Circulation*. Vol:121, pp: 1951-1959.
 - ✓ Cuevas, J.(2000) Patología orgánica derivada del consumo de alcohol. en Cuevas J. y Fortea, M.. *Tratado de Alcoholología*.. Cap 6, pags: 172-80.
 - ✓ Cryer, P.E.; Davis, S.N. (2015) Hipoglucemia en Harrison 19ª Ed. *Mc GrawHill Education*, Vol 2. Cap: 420, pp.2430-33.
 - ✓ Crowdy, K.A.; Marple-Horvat, D.E. (2004) Alcohol affects eye movements essential for visually guided stepping. *Alcoholism: Clinical & Experimental Research*. Vol: 28 (3), pp: 402-7.
 - ✓ Day, C.P.; James, O.F.; Butler, T.J.; Campbell, R.W. (1993) “QT prolongation and sudden cardiac death in patients with alcoholic liver disease”. *Lancet*.Vol: 341(8858), pp: 1423-8.
 - ✓ Del Valle, J. (2015) “Úlcera péptica y trastornos relacionados”en Harrison 19ª Ed. *Mc GrawHill Education*, Vol 2. Cap: 348, pp: 1911-32.
 - ✓ DuBose, T. D. (2015) Acidosis y Alcalosis en Harrison 19ª Ed. *Mc GrawHill Education*, Vol 2. Cap: 66, pp: 318-19.
 - ✓ Edwards, M.J.; Deuschl, G.(2013) Tremor Syndromes. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology from Journals*.Vol: 19 (5), pp: 1213-24.
 - ✓ Fernandez-Solá, J. et al. (2002) “ Angiotensin-Converting Enzyme Gene Polimorphism Is Associated with Vulnerability to Alcoholic Cardiomyopathy”. *Annals of Internal Medicina from Journals*. Vol: 137 (5), pp: 321-326.
 - ✓ Fernandez-Sola, J.; Nicolás-Arfelis, J.M. (2002) “Gender differences in alcoholic cardiomyopathy”. *Journal of Gender-Specific Medicine*. Vol: 5(1), pp: 41-7.
 - ✓ Fitzpatrick, L.E.;Jackson, M.; Crowe, S.F.(2008) The relationship between alcoholic cerebellar degeneration and cognitive and emotional functioning. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. Vol: 32 (3), pp: 466-85.
 - ✓ Fitzpatrick, L.E.; Crowe, S.F. (2013) Cognitive and emotional deficits in chronic alcoholics: a role for the cerebellum?.*Cerebellum*. Vol: 12(4), pp: 520-33.
 - ✓ Gallant, M.D.(1997) Alcohol, en Galanter, *Tratamiento de los Trastornos por abuso de sustancias* , Alerican Psychiatric Press, Masson, Ed 3, pp: 79.
 - ✓ George, A., Figueredo, V.M. (2010) “ Alcohol and arrhythmias: a comprehensive review. *Journal of Cardiovascular Medicine*. Vol 11, pp. 221-8.
 - ✓ George, A.; Figueredo, V.M. “Alcoholic cardiomyopathy: a review”. *Jornal of Cardiac Failure*. Vol: 17, pp: 844-9.
-

-
- ✓ Ghadri, J.R., Templin, C., Firat, Ph.D. et al.(2013) “Holiday Heart Block: Alcohol-induced PR prolongation”. *The American Journal of Medicine*, ECG image of the month., 7-5-2013.
 - ✓ Gregory, S.D.; Martin del Campo, C. (2014) Wernicke encephalopathy: a medical emergency. *CMAJ*. VOL: 186(8), pp:295.
 - ✓ Guardia, J. (2008) “¿Es bueno el alcohol para la salud? *Adicciones*, vol: 20(3), pp. 221-36.
 - ✓ Guzzo-Merello, G. et al. (2014) “Alcoholic cardiomyopathy”. *World Journal of Cardiology*. Vol: 6 (8), pp: 771-81.
 - ✓ Guzzo-Merello, G. et al. (2015) “Natural history and prognostic factors in alcoholic cardiomyopathy”. *JACC Heart Failure*. Vol:3(1). Pp: 78-86.
 - ✓ Hasler, W.L. (2015) “Náusea, vómito e indigestión” en Harrison 19ª Ed. *Mc GrawHill Education*, Vol I. Cap: 54, pp.258-63.
 - ✓ Heese, P. et al. (2012) “Alterations of homocysteine serum levels during alcohol withdrawal are influenced by folate and riboflavin: results from the German Investigation on Neurobiology in Alcoholism (GINA)”. *Alcohol & alcoholism*. Vol: 47 (5): 497-500.
 - ✓ Heimburger, D.C. (2015) “Desnutrición y valoración nutricional” en Harrison 19ª Ed. *Mc GrawHill Education*, Vol I. Cap: 97, pp: 461.
 - ✓ Hemphill, J.C.; Smith, W.S.; Gress, D.R. (2105) “Cuidados intensivos neurológicos, incluidas encefalopatía hipóxica-isquémica y hemorragia subaracnoidea” en Harrison 19ª Ed. *Mc GrawHill Education*, Vol 2. Cap: 330, pp.1777-84.
 - ✓ Hillbom, M. et al. (2014) Diagnosis and management of Marchiafava-Bignami disease: a review of CT/MRI confirmed cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. Vol: 85 (2), pp: 168-73.
 - ✓ Hoffbrand, A.V. (2015) “Anemias megaloblásticas” en Harrison 19ª Ed. *Mc GrawHill Education*, Vol 2. Cap: 128, 640-49.
 - ✓ Hoshino, Y. et al.(2013) Marchiafava-Bignami disease mimics motor neuron disease: case report. *BMC Neurology*. Vol: 13, pp: 208.
 - ✓ Iacovoni, A.; De Maria, R.; Gavazzi, A.(2010) “Alcoholic cardiomyopathy” *J Cardiovasc Med (Hagestown)*. Vol: 11(12), pp: 884-92.
 - ✓ Ikeahara, S. et al. (2009) “Alcohol consumption, social support and risk of stroke and coronary heart disease among Japanese men: the JPHC Study”. *Alcoholism: Clinical & Experimental Research*. Vol: 33(6), pp: 1-32.
 - ✓ Jimenez, L. et al (2002) Problemas relacionados con el consumo de alcohol en Atención Primaria Guías de Actuación Clínica. Ed. Generalidad Valenciana. Conselleria de Sanitat, 35 pags.
 - ✓ Kahrilas, P.J.; Hirano, I. (2015) “Enfermedades del esófago” en Harrison 19ª Ed. *Mc GrawHill Education*, Vol 2. Cap: 347, pp: 1904-10.
 - ✓ Kakkar, C.; Prakasshini, K.; Polnaya, A. (2014) Acute Marchiafava-Bignami disease: clinical and serial MRI correlation. *BMJ Case Reports*. Vol 2014.
 - ✓ Kinno, R. et al. (2013) Cerebral microhemorrhage in Marchiafava-Bignami disease detected by susceptibility-weighted imaging. *Neurological Sciences*. Vol: 34 (4), pp: 545-8.
 - ✓ Klastsky, A.L., Armstrong, M.A., Friedman, G.D. (1990) “Risk of cardiovascular mortality in alcohol drinkers, ex-drinkers and non drinkers. *Am J Cardiol*, 66: 1237-42.
-

-
- ✓ Kokolis, S. et al. (2006) "Effects of alcoholism on coronary artery disease and left ventricular dysfunction in male veterans". *Journal of Invasive Cardiology*. Vol: 18 (7), pp: 304-7.
 - ✓ Krasniqi A., Bostaca, I., Dima-Cosma, C., Crisu, D. Aursulesei V. (2011) "Efecte aritmogenă ale etanolului". *Rev Med Soc Med Din Iasi*. 115, pp. 1052-6.
 - ✓ Kretschmar, C.; Kaumeier, S.; Haase, W. (1996) Medicamentous therapy of alcoholic polyneuropathy. *Fortchr Med*; vol: 114 (32), pp: 439-443.
 - ✓ Kycna, P.; Murin, J. (2011) "Alcoholic cardiomyopathy..still a topical diagnosis". *Vnitr Lek*. Vol:57 (2), pp: 163-9.
 - ✓ Laine, L. (2015) "Hemorragia de tubo digestivo" en Harrison 19^a Ed. *Mc GrawHill Education*, Vol 1. Cap: 57, pp.276-77.
 - ✓ Lakatos, A. et al. (2014) Marchiafava-Bignami disease: An acquired callosotomy. *Neurology*. Vol: 83 (13), pp: 1219.
 - ✓ Lee, W.K.; Reagan, T.J. (2002) "Alcoholic cardiomyopathy: is it dose-dependent?". *Congestive Heart Failure*. Vol: 8 (6), pp: 303-6.
 - ✓ Low, P.A.; Engstrom, J.W. (2015) Trastornos del Sistema nervioso autónomo" en Harrison 19^a Ed. *Mc GrawHill Education*, Vol 2. Cap: 454, pp: 2642.
 - ✓ Lucato, L.T.; Freua, F.; Kok, F. (2015) Chronic stage of Marchiafava-Bignami disease. *Archivos de Neuro-Psiquiatria*. Vol: 73 (10), pp: 890.
 - ✓ Maillard, M.E.; Sorrell, M.F.(2015) Hepatopatía Alcohólica en Harrison 19^a Ed. *Mc GrawHill Education*, Vol 2. Cap: 363, pp: 2052-57.
 - ✓ McVary, K.T. (2015) "Disfunción sexual" en Harrison 19^a Ed. *Mc GrawHill Education*, Vol 1. Cap: 67, pp: 326-7.
 - ✓ Metha, A.J.(2016) "Alcoholism and critical illness: A review". *World Journal of Critical Care Medicine*. Vol: 5 (1), pp: 27-35.
 - ✓ Mopreau, R. (2016) "Acute-on-chronic liver failure: a new syndrome in cirrhosis". *Clinical and Molecular Hepatology*. Vol: 22 (1), pp: 1-6.
 - ✓ Mozos, I. (2015) "Arrhythmia risk in liver cirrhosis". *World J Hepatol*. Vol: 7 (4), pp: 662-72.
 - ✓ Mukamal K.J.; Rimm, E.B. (2001) "Alcohol's effects on the risk for coronary heart disease". *Alcohol Research & Health: the Journal of the National Institute on Alcohol Abuse & Alcoholism*. Vol 25 (4), pp: 255-61.
 - ✓ Mukamal K.J. et al. (2005) "Binge Drinking and Mortality After Acute Myocardial Infarction". *Circulation from Journals*. Vol: 112 (25), pp: 3839-3845.
 - ✓ Nicolás, J.N. et al. (2002) "The Effect of controlled drinking in alcoholic cardiomyopathy". *Ann Intern Med*. Vol:136, pp: 192-200.
 - ✓ Nishimoto, A. et al., (2017) "High-dose Parenteral Thiamine in Treatment of Wernicke's Encephalopathy: Case Series and Review of Literature" *in vivo*. Nº: 31, 121-124.
 - ✓ Noble, J.M.; Weimer, L.H. (2014) Neurologic complications of alcoholism. *Continuum (Minneapolis)*. Vol 20 (3), pp: 624-41.
 - ✓ Nojkov, B.; Cappell, M.S.(2016) "Distinctive aspects of peptic ulcer disease, Dieulafoy's lesion and Mallory-Weiss syndrome in patients with advanced alcoholic liver disease or cirrhosis". *World Journal of Gastroenterology*. Vol:22 (1), pp: 446-66.
-

-
- ✓ Ozaki, K. Et al.(2016) “Morphometric changes in liver cirrhosis: aetiological differences correlated with progression”. *British Journal of Radiology*. Vol: 89. Issue 1059.
 - ✓ Pandolfo, M.; Manto, M (2013) Cerebellar and Afferent Ataxias. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology from Journals*. Vol: 19 (5), pp: 1312-43.
 - ✓ Patel, V.B.; Why, H.J.; Richardson, P.J.; Preedy, V.R. (1997) “The effects of alcohol on the heart”. *Adverse Drug React Toxicol Rev*. Vol: 16(1), pp: 15-43.
 - ✓ Peters, T.J.; Kotowicz, J.; Nyka, W. et al.(2006) Treatment of alcoholic polyneuropathy with vitamin B complex: A randomized controlled trial. *Alcohol Alcohol*, vol: 41 (6), pp: 636-642.
 - ✓ Phillips, J.G.; Ogeil, R.P.; Muller, F. (2009) Alcohol consumption and handwriting: a kinematic analysis. *Human Movement Science*. Vol: 28 (5), pp: 619-32.
 - ✓ Piano, M.R. (2002) “Alcoholic Cardiomyopathy: Incidence, clinical characteristics and pathophysiology”. *Chest from Journals*. Vol: 121(5), pp: 1638-1650.
 - ✓ Piano, M.R.; Phillips, S.A. (2014) “Alcoholic cardiomyopathy: pathophysiologic insights”. *Cardiovascular Toxicology*. Vol: 14 (4), pp: 291-308.
 - ✓ Pinto, M.V. et al. (2016) Marchiafava-Bignami disease in an AIDS patient. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. Vol: 74 (2), pp: 180.
 - ✓ Pitel, A.L.; et al. (2011) “Signs of Preclinical Wernicke’s Encephalopathy and thiamine Levels as Predictors of Neuropsychological Deficits in Alcoholism without Korsakoff’s Syndrome” *Neuropsychopharmacology*, vol: 36, 580-588.
 - ✓ Rader, D.J.; Hobbs, H.H. (2015) “Trastornos del metabolismo de las lipoproteínas” en Harrison 19ª Ed. *Mc GrawHill Education*, Vol 2. Cap: 421, pp: 2438.
 - ✓ Rosenberg, R.N. (2015) “Ataxias” en Harrison 19ª Ed. *Mc GrawHill Education*, Vol 2. Cap: 450, pp: 2626.
 - ✓ Room, R., Babor, T., Rehm, J. (2005) “Alcohol and public health”. *Lancet*, 365 (9458):519-30.
 - ✓ Roy, A. et al. (2010) “Impact of alcohol on coronary heart disease in Indian men”. *Atherosclerosis*. Vol: 2010 (2), pp: 531-5.
 - ✓ Rubio, G; Pascual, J. (2008) Alcoholismo: Aspectos diagnósticos diferenciales y manifestaciones clínicas de la dependencia alcohólica en Alamo, C. *Avances en Drogodependencias, Gafos, Las Palmas de Gran Canaria*, pp: 215.
 - ✓ Russel, R.M.; Suter, P.M. (2015) “Deficiencia y exceso de vitaminas y oligoelementos” en Harrison 19ª Ed. *Mc GrawHill Education*, Vol 2. Cap: 96e, pp: 96e1-10.
 - ✓ Sakorafas, G.H.; Tsiotou, A.G.(2000) “Etiology and Pathogenesis of Acute Pancreatitis: Current Concepts”. *Journal of Clinical Gastroenterology from Journals*. Vol: 30 (4), pp: 343-356.
 - ✓ Sawyer, K.S. et al.(2016) Associations between cerebellar subregional morphometry and Alcoholism history in men and women. *Alcoholism: Clinical & Experimental Research*. Vol: 40 (6), pp: 1262-72.
 - ✓ Schuckit, M.A. (2015) “Efectos del etanol sobre órganos y sistemas” en Harrison 19ª Ed. *Mc GrawHill Education*, Vol 2. Cap: 467, pp.2.724-26.
 - ✓ Seeley, W.W.; Miller, B.L. (2015) Enfermedad de Alzheimer y otras demencias. En Harrison 19ª Ed. *Mc GrawHill Education*, Vol 2. Cap: 448, pp.2607.
-

-
- ✓ Sobolewski, C.; Calo, N.; Portius, D.; Foti, M. (2015) "MicroRNAs in fatty liver disease". *Seminars in Liver Disease*. Vol: 35 (1), pp: 12-25.
 - ✓ Stahre, M., Roeber, J., Kanny, D., Brewer, R. D., Zhang, X. (2014). Contribution of Excessive Alcohol Consumption to Deaths and Years of Potential Life Lost in the United States. *Preventing Chronic Disease*, 11, E109. <http://doi.org/10.5888/pcd11.130293>.
 - ✓ Steinbigler, P; Haberl, R.; König, B. Steinbeck, G. (2003) "p-Wave Signal Averaging Identifies Patients Prone to Alcohol-Induced Paroxysmal Atrial Fibrillation". *The American Journal of Cardiology*, 91, 491-94.
 - ✓ Sullivan, J.T. et al. (1989) "Assessment of alcohol withdrawal: the revised Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol Scale (CIWA-Ar). *Br J Add*. Vol:84, pp: 1353-57.
 - ✓ Sullivan, E.V.; Marsh, L. (2003) Hippocampal volume deficits in alcoholic Korsakoff's syndrome. *Neurology from Journals*. Vol 61(12), pp: 1716-19.
 - ✓ Taylor, B., Rehm, J. Patra, J., Popova, S., Baliunas, D. (2007) "Alcohol-attributable morbidity and resulting health case cost in –Canadá in 2002". *J Stud alcohol Drugs*; 68: 36-47.
 - ✓ Taylor, B. et al. (2009) "Alcohol and hipertensión: gender differences in dose-response relationships determined through systematic review and meta-analysis". *Addiction*. Vol 104 (12), pp: 1981-90.
 - ✓ Tetrault, J.M.; O'Connor, P.G.(2017) "Risky drinking and alcohol use disorder: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, course, assessment and diagnosis" UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/risky-drinking> (acceso 5-4-2017).
 - ✓ Thun, M.J. et al. (1997) Alcohol consumption and mortality among middle-aged and elderly u.s. adults. *The New England Journal of Medicine*, vol: 337 (24), pp: 1705-14.
 - ✓ Tonelo, D., Providencia, R., Gonçalves, L. (2013) "Holiday Herat Syndrome Revisited after 34 years" *Arq Bras Cardiol*. 101 (2):183-189.
 - ✓ Torres, A., Rubio, G. (2012) Efecto analgésico de las vitaminas del complejo B, a 50 años de la primera combinación fija de tiamina, piridoxina y cianocobalamina. *Med Int Mex*; vol: 28 (5), pp: 473-482.
 - ✓ Tripodi, A. et al. (2011) "Hypercoagulability in cirrhosis: causes and consequences" *Journal of Thrombosis and Haemostasis from Journals*. Vol: 9 (9), pp: 1713-23.
 - ✓ Urbano-Marquez, A. et al. (1989) "The Effects of alcoholism on Skeletal and Cardiac Muscle". *N Eng J Med*. Vol: 320, pp: 409-415.
 - ✓ Van Stigt, A.H.; Overduin, R.J.; Staats, L.C.; Loen, V.; Van der Heyden, M.A.G. (2016) "A heart too Drunk to drive; AV block following acute alcohol intoxication". *The Chinese Journal of Physiology*. Vol: 59(1), pp: 1-8.
 - ✓ Vuittonet, C.L. et al. (2014) "Pharmacotherapy for alcoholic patients with alcoholic liver disease". *American Journal of Health-System Pharmacy*. Vol: 71 (15), pp: 1265-76.
 - ✓ Wang, Y. et al. (2016) "Left Ventricular Strain and Rotation by 2-D Speckle Tracking Echocardiography Identify Early Alcoholic Cardiomyopathy". *Ultrasound in Medicine & Biology*. Vol: 42 (8), pp: 1741-9.
 - ✓ Wilson, E.C.; Stanley, G.; Mierza, Z.(2016) "The Long-Term Cost to the UK nhs NAD Social Services of Different Durations of IV Thiamine (Vitamin B1) for Chronic Alcohol Misusers with Symptoms of Wernicke's Encephalopathy presenting at Emergency Department" *Applied Health Economics & Health Policy*. Vol:14 (2), 205-15.
-

-
- ✓ Witterman, JC, Willett, WC, Stampfer, MJ, et al. (1990) "Relation of moderate alcohol consumption and risk of systemic hypertension in women. *Am J Cardiol*.65: 633-37.
 - ✓ Woelk, H. et al., (1998) Benfotiaminein treatment of alcoholic polyneuropathy: An 8 Week randomized controlled Study (BAP I Study), *alcohol - Alcoholism*, vol: 33 (6), pp: 631-638.
 - ✓ Yang, A.L.; Vadhavkar, S.; Singh, G.; Omary, M.B. (2008) "Epidemiology of alcohol-related liver and pancreatic disease in the United States". *Arch Intern Med*. Vol:168(6), pp: 649-56.
 - ✓ Zimmermann, H.W.; Koch, A.; Seidler, S.; Trautwein, C.; Tacke, T. (2012) "Circulating soluble urokinase plasminogen activator is elevated in patients with chronic liver disease, discriminates stage and aetiology of cirrhosis and predicts prognosis" *Liver International*. Vol: 32 (3), pp: 500-9.
-