

METABOLISMO DEL ALCOHOL

CARLOS CORREDOR., M. S., Ph. D. *

Desde tiempo inmemorial el hombre ha producido y consumido una gran variedad de bebidas embriagantes cuyo principio activo es el alcohol etílico. Sus efectos han sido tema de producciones literarias y de elucubraciones fisiológicas.

El alcohol fué deificado en la antigüedad, y su consumo ha sido objeto de regulaciones de carácter moral y religioso, y en algunos casos hace parte central del rito de muchas religiones. Sin embargo, el estudio concienzudo de la manera como el alcohol se produce, y de cómo es luego utilizado por el organismo del hombre es un esfuerzo relativamente nuevo. En los últimos años se han hecho grandes avances en el conocimiento de su metabolismo, tanto síntesis como degradación, y de la manera como su ingesta continuada produce cambios patológicos en tejidos tales como el hígado, el cerebro y el músculo. Pero a pesar de todos estos avances, no se ha llegado todavía a un entendimiento completo de estos diversos factores. El objeto de esta revisión es hacer un rápido bosquejo del estado actual de nuestros conocimientos en lo referente a la absorción del alcohol, su metabolismo, y la manera como este último influencia el metabolismo normal de las células resultando en algunos casos en graves cambios funcionales y estructurales.

ABSORCION

La absorción de etanol se hace rápida y efectivamente a nivel del estómago, en la misma forma como se hace la de ciertas sustancias liposolubles (1). Este hecho determina que se pueden lograr concentraciones elevadas de etanol en sangre en forma casi inmediata después de tomarlo, produciendo su acción farmacológica en tiempos relativamente cortos. Sin embargo, el alcohol también puede ser absorbido a nivel intestinal. En cualquier caso, el etanol absorbido deberá pasar por el hígado y toda vez que este órgano es el sitio donde principalmente se transforma el etanol a otros productos metabólicos, sólo parte del alcohol aparecerá como tal en la circulación sistémica. La rápida absorción del etanol a nivel de estómago es posiblemente la base para la creencia popular de que las grasas, tomadas antes o concomitantemente con las bebidas alcohólicas disminuyen el efecto de las bebidas alcohólicas, puesto que interferirían con su absorción a ese nivel.

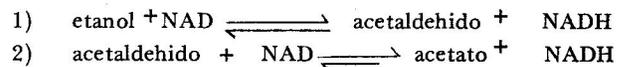
METABOLISMO

El etanol es metabolizado principalmente en hígado. Este hecho fue demostrado por Thompson, quien notó que

la evisceración, la hepatectomía o cualquier procedimiento que produjere daño hepático resultaba en una notable reducción de la velocidad de desaparición de alcohol de la sangre (2). En condiciones normales, la velocidad máxima de oxidación del alcohol por parte del hígado es constante y no depende de la concentración en sangre del mismo. Scholtz ha demostrado que esta velocidad es de 1.2 umoles por gramo de hígado por minuto (3). lo que correspondería a 100 mg por Kg de peso corporal por hora (4). Bajo ciertas condiciones esta velocidad es susceptible de aumento a través de una inducción por sustrato de ciertas enzimas microsomales, como se verá más adelante. Sin embargo, la capacidad oxidativa total del hígado con respecto al alcohol es limitada, y esto explica el que aún en pacientes alcohólicos la concentración de alcohol en sangre continúe subiendo cuando la bebida se ingiere continuamente por varias horas, y puede llegar a alcanzar concentraciones de 400 mg por 100 ml de sangre después de consumir 32 onzas de whisky en un período de 7 horas (5).

El destino metabólico del etanol es la producción eventual de ácido acético. Puesto que este último, en su forma activa de acetyl coenzima A, es el punto donde convergen las vías metabólicas de utilización de los sustratos energéticos, es claro que el etanol tendrá de por sí un valor calórico, independientemente de sus efectos farmacológicos. Así, 1mg de etanol proporciona 7.1 calorías, y Forsander ha estimado que un individuo puede oxidar 7 mg de alcohol por hora, lo que equivale a 1.200 calorías por día, o sea que sería posible, teóricamente, proporcionar en esta forma el 80% de las calorías para el metabolismo basal diario de una persona (6).

La oxidación de etanol a acetato se hace en dos etapas :



La primera reacción es catalizada por la enzima alcohólico deshidrogenasa (ADh), localizada exclusivamente en el citoplasma de la célula (7), mientras que la segunda es catalizada por la aldehído deshidrogenasa (AIDh). A pesar de que es comunmente aceptado que AIDh es también una enzima citoplasmática, los recientes trabajos de Hedlung y Kiessling (8) han demostrado convincentemente que la enzima se encuentra localizada principalmente en la parte interna de la mitocondria. Esta compartimentalización de la oxidación del alcohol tiene consecuencias metabólicas importantes, y explica muchos de los fenómenos observados en intoxicaciones alcohólicas tanto agudas como crónicas. De hecho, como se observa en las reacciones 1) y 2) el nicotinamida adenina dinucleótico (NAD, DPN) participa aceptando hidrógenos provenientes de etanol o de acetaldehido. Sin embar-

* Profesor Asociado.
División de Salud, Depto. Ciencias Fisiológicas.
Universidad del Valle. Cali. Colombia.

serotonina, epinefrina y tulbotamida (7).

El acetaldehído producido en el citoplasma puede salir a la sangre, o puede entrar a la mitocondria para su posterior oxidación. La segunda alternativa es la más importante, como lo demuestra el hecho de que en pacientes alcohólicos estudiados después de inducir en ellos una intoxicación crónica por períodos de 10 a 15 días se observó que aún cuando las concentraciones de etanol en sangre llegaron hasta 400 mg/100 ml., las de acetaldehído apenas alcanzaron un máximo de 0.15 mg/100 ml., sin observarse en ningún caso una relación de dosis-tiempo entre el etanol y el acetaldehído (6). Sin embargo, el acetaldehído producido a partir del etanol y que sale a la circulación, tiene una serie de consecuencias farmacológicas importantes entre las que se pueden citar: a) excreción aumentada de catecolaminas (10,11), b) muchos de los efectos conocidos de las bebidas alcohólicas sobre el cerebro (12) incluyendo inhibición de la monoamino-oxidasa (13), y de la oxidación de serotonina (14) y de piruvato (15); c) acumulación de grasa en hígado, independientemente del efecto directo de etanol (16); d) efectos cardiovasculares tales como aumentos en el flujo esplácnico de sangre y en el volumen-minuto del corazón (17, 18).

La mayor parte del acetaldehído producido en el citoplasma difunde a la mitocondria y allí es oxidado a acetato de acuerdo a la reacción 2). El NADH producido en esta forma es reoxidado en la cadena respiratoria mitocondrial con consumo de oxígeno y producción de ATP y agua. Esta reoxidación está limitada únicamente por la cantidad de ADP disponible en la mitocondria, el cual a su vez dependerá de la velocidad de utilización del ATP producido. Esto tiene una serie de consecuencias metabólicas importantes. Se ha demostrado que la oxidación del alcohol utiliza el 75% al 100% del oxígeno consumido por el hígado, y que esta utilización se hace en la reoxidación del NADH en la cadena respiratoria (2,19). Esto determina un virtual cese en la actividad del ciclo de Krebs, y por consiguiente una inhibición marcada en la formación de CO₂ a partir de glucosa, ácidos grasos y acetato exógenos (19). El resultado de este cese de actividad se manifiesta en formas diferentes: la glucosa no se metaboliza por la vía glicolítica, sino que posiblemente lo hace a través del ciclo de las personas, con lo que se producen cantidades abundantes de NADPH necesario para la producción de ácidos grasos a partir de acetil-CoA (vide supra). Esto explica la observación de Forsander de que la glucosa aumenta la velocidad de oxidación del etanol sin afectar el bloqueo que este último produce sobre el ciclo de Krebs (19). Por otro lado, la inhibición del ciclo puede determinar que el acetil-CoA producido a partir de ácidos grasos en vez de ser oxidado a CO₂ y agua resulte en la producción de cuerpos cetónicos que difunden hacia la sangre (20) y en un aumento en la síntesis hepática de colesterol y lipoproteínas y en su liberación al plasma (21).

Posiblemente debido a la inhibición del ciclo de Krebs, la oxidación de ácidos grasos disminuye también aunque su captación del plasma permanece constante y aumentará en cambio la formación de triglicéridos a partir de ellos (22).

Además de las consecuencias anteriores debidas a la compartimentalización de la oxidación del etanol, la combinación de los efectos en ambos compartimientos produce una situación metabólica que resulta en hipoglicemia, especialmente en pacientes cuyo glicógeno hepático se halla reducido por estar en condiciones de ayuno. En efecto, la sobre producción de lactato en hígado no permite que éste sea utilizado para formación de glucosa debido a la disminución de NAD. El piruvato se encuentra en menor cantidad y la posibilidad de reponerlo a través de transaminación de alanina es disminuida debido a que la captación de éste aminoácido por parte de la célula hepática es inhibida grandemente en presencia de alcohol. (23,24)

El destino del acetato producido puede ser su activación a acetil-CoA, dentro de la mitocondria, y su salida de la misma, posiblemente en forma de citrato, al citoplasma, donde sería convertido a ácidos grasos que se depositarían en forma triglicéridos (Cf. Gráfica 1) por los mecanismos discutidos anteriormente. Sin embargo, una gran parte de acetato producido saldría a la circulación y sería reoxidado en tejidos extrahepáticos (2). Lundquist ha demostrado que un quinto del consumo total de oxígeno del corazón durante el metabolismo de etanol se utiliza para la oxidación del acetato (25).

Los sistemas metabólicos para la oxidación del etanol discutidos hasta ahora constituyen lo que podríamos llamar mecanismos normales en caso de consumo agudo de la sustancia. Sin embargo, ellos no explican la observación frecuente de la tolerancia al alcohol en caso de su consumo crónico. Lieber y de Carli demostraron recientemente la presencia de un sistema inducible de enzimas microsomales que es capaz de oxidar el etanol y requiere NADPH y Oxígeno (26, 27, 28.). La actividad de tal sistema podría explicar la tolerancia al alcohol en casos de ingesta crónica del mismo. La inducción de estas enzimas está acompañada de cambios ultraestructurales; hay una reducción en la proporción del retículo endoplásmico rugoso y una proliferación del retículo endoplásmico liso en las células hepáticas de la rata (29) y del humano (30,31). Esta proliferación se acompaña de formación de vesículas en forma parecida a la producida por agentes hepatotóxicos, por ciertas drogas y por algunos aditivos alimenticios. Aunque estudios recientes han demostrado que en condiciones normales tan sólo un 7% del etanol ingerido es metabolizado por el sistema microsomal (32), su capacidad de inducción puede hacerle jugar un importante papel en el metabolismo del alcohol cuando este se ingiere en forma crónica. Por otro lado, puesto que estas mismas enzimas están involucradas en la síntesis hepática del colesterol y en el metabolismo de drogas como el hexobarbital, su inducción explicaría los aumentos en la biosíntesis de esteroides y la resistencia de los alcohólicos crónicos a la acción de ciertas drogas.

CAMBIOS PATOLÓGICOS PRODUCIDOS POR EL ETANOL.-

Aunque exista la creencia de que el etanol puede producir cambios patológicos a nivel de cerebro, las alteraciones que más se han estudiado hasta el momento se refieren al hígado y al músculo esquelético. Es un hecho clínico

bien reconocido que la ingestión de alcohol, aún en forma episódica, produce infiltración grasa del hígado (7). Experimentalmente se ha demostrado que esta infiltración grasa producida por cantidades moderadas de etanol en presencia de dietas adecuadas es fácilmente reversible (33) y clínicamente el hígado graso alcohólico es una condición benigna. En algunos casos, sin embargo, el hígado graso puede estar acompañado de signos y síntomas más severos como anorexia, náusea, vómito, dolores abdominales y frecuentemente fiebre e ictericia. Los datos de laboratorio no revelan alteraciones características, pero sugieren daño de la célula hepática, a veces complicados por la posibilidad de un elemento obstructivo. También se puede presentar anemia y leucocitosis severa (34). Esta condición que se ha llamado hepatitis alcohólica puede ser severa como lo demuestra una mortalidad del 33% (35).

Los cambios histológicos, además de la infiltración grasa, incluyen degeneración celular y necrosis masivas con reacciones inflamatorias. Las mitocondrias se encuentran agrandadas y frecuentemente en formas que no son características (cuerpos de Mallory), mientras que hay vacuolización y proliferación del retículo endoplásmico liso (36,38). Estos cambios se han observado también en el hombre (30,31,33). La anormalidad más conspicua de la hepatitis alcohólica es la presencia de inclusiones cristalinas intramitocondriales (37).

Otros cambios que reflejan daño celular hepático se encuentran frecuentemente. Por ejemplo las transaminasas séricas aumentan consistentemente después de la administración de etanol a sujetos humanos (31) y el aumento depende del consumo previo de alcohol por parte del individuo, siendo mucho más prominente en pacientes no alcohólicos (39). Otras enzimas tales como la isocitrica deshidrogenasa y la ornitina transcarbamilasa aumentan en suero y disminuyen en hígado (40).

Una complicación muy común del alcoholismo crónico es la cirrosis del hígado. La patogénesis de esta condición es oscura. Estudios estadísticos de pacientes cuya historia de alcoholismo se extendía a más de 15 años, demostraron que la gravedad del daño hepático depende del grado en que se abusa del alcohol. Así, el 75% de aquellos pacientes cuyo consumo diario era en exceso de los 160 gm presentaban un daño severo, mientras que sólo un 15% de aquellos pacientes que consumían alcohol en forma más moderada evidenciaban alteración hepática (41). Estas observaciones son interesantes en relación con la posibilidad de que la infiltración grasa del hígado sea un estado preliminar a la cirrosis.

En cuanto a alteraciones en músculo esquelético se han descrito síndromes relacionados con el abuso del etanol. Después de un exceso episódico aislado se ha notado dolor, ablandamiento y edema muscular, que interesa más frecuentemente los músculos proximales de las extremidades y los músculos de caja torácica. Es posible encontrar calambres y debilidad en los músculos afectados, y como evidencia de daño celular hay una elevación en el suero después de ingerir alcohol, provienen preferentemente de la dieta y no del tejido adiposo (48).

Es conveniente añadir que el efecto directo del etanol puede estar influenciado por la presencia en las bebidas alcohólicas de sustancias tales como alcoholes superiores o aldehídos que frecuentemente se encuentran en ellas y son responsables del sabor y de olor peculiar de cada bebida. En términos generales, estos alcoholes o aldehídos son metabolizados por las mismas enzimas encargadas del metabolismo del etanol, y por consiguiente compiten con él, prolongando el tiempo necesario para su detoxicación, y dilatando sus efectos. Es posible que el síndrome coloquialmente conocido como "guayabo" sea debido a la presencia de estas sustancias en las bebidas comerciales.

SUMARIO

La mayoría de las consecuencias fisiológicas de la ingesta aguda o crónica del alcohol se pueden explicar por la compartimentalización del metabolismo del etanol en el citoplasma, las mitocondrias y las membranas microsomales. En esta revisión se discuten estas vías metabólicas, y se presenta nueva evidencia que permite juzgar esta hipótesis. Se discuten además, factores externos tales como la dieta que pueden influir sobre el metabolismo del etanol.

REFERENCIAS

1. Davenport, H. W., Fisiología de la Digestión, 2a. Edición Editorial Interamericana, 1968, p. 169
2. Thompson, G. N., Alcoholism, Chales C. Thomas, Publ.; Springfield, 1965
3. Scholz, R., Stoffwechsel der isoliert perfundierten leber, Springer Verlag, Berlin, 1968. p. 25.
4. Von Wartburg, J. P. y Schurch. P. M., Ann. N. Y., Acad. Sci. 151, 936 (1968)
5. Majchrowicz, E. y Mendelsen, J. H., Science, 168, 1100 (1970)
6. Forsander, O.A., Arch. Biol. Med. Exptl. Supl. e, ee (1969)
7. Lieber, C. S., en The Biological Basis of Medicine, Vol. 5, Academic Press, 1969, p. 317 y siguientes
8. Helung, A. y Kiessling, K. H., Acta Pharmacol. Toxicol. 27, 381 (1969)
9. Lieber, C. S., Jones D. P., Losowsky, M. S. y Davidson, C. S., J. Clin. Invest. 41, 1863 (1962)
10. Klingman, G. I., Haag, H. N. y Bane, R., Q. J. Stud. Alcoh., 19, 543 (1958).
11. Perman, E. S., Acta Physiol. Scand., 51, 62 (1961).
12. Dunitz, G. y Truitt, E. B., Jr. Biochem. Pharmacol., 15, 711 (1966)
13. Towne, J. C., Nature, 201, 709 (1964)
14. Lahti, R. A. y Majchrowicz, E., Life Sci., 6, 1399 (1967)
15. Kiessling, K. H., Exptl. Cell. Res. 27, 367 (1962).
16. Truitt, E. B., Jr. y Dunitz, G., Fed. Proc., 25, 657 (1966)
17. Stein, S., Lieber, C. S., Cherrick, G. R., Leevy, C. M. y Abelmann, W. H., Am. J. Clin. Nutr. 13, 68 (1963).
18. James, T. N. y Bear, E. S., Am. Heart J., 74, 243 (1967)
19. Forsander, O. A. y Himberg, J. J., Metabolism, 18, 776 (1969)
20. Lefevre, A. y Lieber, C. S., Clin. Res. 15, 324 (1967).
21. Baranoa, E. y Lieber, C. S., J. Clin. Investi, 49, 769 (1970)
22. Fex, G. y Olivecrona, T., Acta Physiol. Scand. 75, 78 (1969)
23. Freinkel, N., Arky, R. A., Singer, D. L., Cohen, A. K.,

- Bleicher, S. J. Anderson, J. B., Sibert, C. K. y Foster, A. E. *Diabetes*, 14, 350 (1965)
24. Kreisberg, R. A., *Diabetes*, 16 784 (1967)
25. Lindeneg, O., Mellemgard, K., Fabricius, J. y Munck-Petersen, S. J. *Clin. Invest.* 41, 955 (1962)
26. Lieber, C. S y DeCarli, L. H., *Science*, 162 917 (1968).
27. Lieber, C. S., Rubin, E. y DeCarli, L. M., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 40, 858 (1970).
28. Lieber, C. S. y DeCarli, L. M., *J. Biol. Che.* 245, 2505 (1970)
29. Iseri, O. A., Lieber, C. S. y Gottlieb, L. S., *Am. J. Path.* 48, 535 (1966)
30. Lane, P. B. y Lieber C. S., *Am. J. Path.* 49, 593 (1966)
31. Rubin, E. y Lieber, C. S., *New Engl. J. Med.* 278, 869 (1968).
32. Tephly, T. R., Tinelli, F., y Watkins, W. P., *Science*, 166, 627, (1969).
33. Lieber, C. S., y Rubin, E., *Am. J. Med.* 44, 200 (1968)
34. Lieber, C. S., *Ann. Rev. Med.* 18, 35 (1967).
35. Hardison, W. G., y Lee, F. I., *New Engl. J. Med.* 275, 61 (1966).
36. Schaffner, F., Loebel, A., Winer, H. A. y Barka, T., *J. Am. Med. Ass.* 183, 343 (1963).
37. Svodoba, D. J., y Manning, R. T., *Am. J. Path.* 44, 645 (1964)
38. Porta, E. A., Koch, O. R. y Hartroff, W. S., *Lab. Inv.* 20, 562 (1969)
39. Mendelson, J. H., Stein, S. J. y McGuire, M. J., *Psychosom Med.* 28, 1 (1966)
40. Goldberg, D. M. y Watts, C., *Gastroenterology* 49, 256 (1965)
41. Leibach, W. K. *Acta Hepatosplenol.* 14, 9 (1967)
42. Myerson, R. M. y LaFair, J. S., *Med. Clinic North Am.* 54, 723 (1970)
43. Koch, O. R., Porta, E. A. y Jartroff, W. S., *Lab. Inv.* 21, 298 (1969)
44. Lieber, C.S. y DeCarli, L. M., *Gastroenterology*, 50, 316 (1966)
45. Klatskin, G., Krehl, W. A. y Conn, H. O., *J. Exptl. Med.*, 100, 605 (1954).
46. Fallon, H. J., Perch, L. A. y Klatskin, G., *Biochem. Biophys. Acta*, 98, 470 (1965).
47. Corredor, C., Mansbach, C. y Bressler, R., *Biochem. Biophys Acta*, 144, 366 (1967).
48. Mendenhall, C. L., Bradford, R. H. y Furman, R., *Biochem. Biophys. Acta* 187, 510 (1969).

En Uncinariasis

Tetriaken®

Hoy en Perla Dorada
El moderno vermífida sin purgante

BIBLIOGRAFIA

- 1 - *Current Therapy* - Ed. 1956.
- 2 - *Am J. Hyg. Lamson-Robbins-Ward* - 9:430-443.
- 3 - *Am. J. Trop. Med.* - Henry P. Carr - M. E. Pichardó Sardá. and Nadin Aude Núñez. - 3:495-503 - 1954.
- 4 - *Year Book of Drug Therapy.* Beckman, 1955, pág. 444.
- 5 - *Principles of Internal Medicine.* Harrison, 1954, pág. 1-153.
- 6 - *Modern Treatment.* - Smith and Wermer 1953, pág. 187.
- 7 - *Practical Therapeutics.* 1951.
- 8 - *Textbook of Pediatrics.* Mitchell. Nelson 1950, págs, 687-701-703.
- 9 - *Treatment in General Practice* - 1948, pág. 421.
- 10 - *Current Therapy*, 1945, pág. 23.
- 11 - *The Pharmacological Basis of Therapeutics.* Goodman and Gilman 1941, págs. 891-895.
- 12 - *Toxicología* - Alfredo Buzzo.
- 13 - *A Manual of Tropical Medicine.* Mackie-Hunter-Worth 1945, pág. 399.
- 14 - *Diagnosis, Prevention and Treatment of Tropical Diseases.* Stitt-Strog, 7ª Edic. pág. 1270.
- 15 - *Farmacología.* Sollman 1949, pág. 260.
- 16 - *The Merck Manual*, Ninth Edit. 1956, pág. 650.
- 17 - *A. M. A. Archives of Int. Med.* R. C. Jung, E. C. Faust. Oct. 1956, 98:495-504.
- 18 - *Animal Agents and Vectors of Human Diseases.* E. C. Faust 1955, pág. 223 y 247.
- 19 - *Instantáneas Médicas.* Dr. David Botero M. D., M. P. H. N° 30. Dic. 1957, pág. 47.

Con la confianza de su efectividad
e inocuidad

LABORATORIOS SALOMON
Medellín - Colombia