

## REVISIONES DE CONJUNTO

### Miocardopatía alcohólica (II). Concepto actual. Metabolismo del etanol

E. OTERO CHULIAN \* y A. VERGARA DE CAMPOS \*.

Primera Cátedra de Patología y Clínica Médicas. Facultad de Medicina. Universidad de Cádiz.

(Recibido, 17 de noviembre de 1981.)

**Se analizan los criterios para diagnosticar una miocardopatía alcohólica. Se precisa que no es necesario que el paciente tenga alteraciones electrocardiográficas para que sea diagnosticado como portador de dicha afección. Asimismo se revisa el metabolismo del etanol a nivel hepático, así como en el corazón. Se actualizan las alteraciones que provoca el etanol y su metabolito principal, el acetaldehído, sobre el metabolismo lipídico, electrolítico, y fundamentalmente sobre el proteico, en las funciones cardiacas.**

#### CONCEPTO DE MIOCARDIOPATIA ALCOHOLICA

El conceptuar a la miocardopatía alcohólica es obvio y muy fácil. Así podríamos decir que es la afectación del músculo cardiaco por el alcohol.

Lo que ya no es tan fácil es agrupar los distintos criterios para encuadrar a un paciente en el síndrome de miocardopatía alcohólica. Como dice ALEXANDER<sup>1</sup>, se sospechaba esta entidad cuando se daba el típico caso de un trabajador, bebedor habitual, de 35-45 años de edad, que empieza a tener un catarro simple con fatiga y malestar general. Al poco tiempo empieza a tener taquipnea, taquicardia, frío, extremidades cianóticas, cardiomegalia, con galope diastólico, y un soplo sistólico apical. El hígado generalmente está agrandado, congestivo, con ascitis. El electrocardiograma es anormal, mostrando taquicardia sinusal, cambios variables en la onda T, taquicardia supraventricular o fibrilación auricular, diversos defectos de conducción; a veces ondas P pulmonares, y ondas Q sugestivas de infarto de pared anterior o de fibrosis difusa. Hemodinámicamente hay, por lo general, una insuficiencia derecha e izquierda, con gasto cardiaco variable.

Es decir, que como vemos, los datos clínicos son muy difusos, pero llamaba la atención el que este cuadro tan abigarrado tuviera un buen pronóstico, y llegara a desaparecer con unas normas dietético-medicamentosas muy sencillas: abstención absoluta del alcohol, reposo en cama, una dieta adecuada y en algunos casos la digitalización.

En 1972, el español BAYES DE LUNA<sup>3</sup> da unos criterios para poder etiquetar a un paciente como portador de una miocardopatía alcohólica. Tales criterios son:

1. Seguridad de que hemos descartado otra posible causa de miocardopatía.

2. Seguridad de que no existe una etiología conocida (coronaria, hipertensiva, valvular, congénita, secundaria a

procesos broncopulmonares, etc.) que pueda explicar el cuadro.

3. Historia de abundante ingestión de alcohol, por lo menos 1,5 ó 2 litros/día de vino o su equivalente en bebidas destiladas, cerveza o champán, o bien 100 gr. de alcohol diarios durante al menos 10 años.

4. Se considera imprescindible la presencia de alteraciones electrocardiográficas para poder diagnosticar una miocardopatía alcohólica, pero la sola alteración electrocardiográfica no es suficiente, por lo que se exige que haya además datos patológicos de anamnesis o de exploración física o radiológica acompañantes.

5. Que no tenga el paciente más de 60 años, debido a que consideramos que a partir de esta edad pueden existir lesiones miocárdicas debidas a arteriosclerosis que, aunque no fácilmente evidenciables, pueden estar presentes y ser las responsables de los datos de anamnesis o de exploración patológicos hallados.

A estos criterios debemos aportar lo que ASOKAN<sup>2</sup> demuestra hemodinámicamente, y que se contrapone con lo referido en el criterio número 4, es decir, la existencia de miocardopatía alcohólica en pacientes que no presentaban cardiomegalia y que tenían un *electrocardiograma normal*. Es evidente que teniendo en cuenta este hecho se amplía mucho el número de casos de miocardopatía alcohólica.

Como vemos, son unos criterios precisos que son aceptados mundialmente, como se comprueba en el trabajo de BRIDGEN<sup>5</sup> en 1978 y en el de REGAN<sup>11</sup> en 1979.

Pero aquí no se acaba este punto. El mismo BAYES DE LUNA<sup>4</sup> nos quiere llamar la atención sobre el hecho de que hay pacientes que sin tener signos de insuficiencia cardiaca ya pueden presentar trastornos detectables por el electrocardiograma y otras técnicas de exploración, y que deben ser advertidos de las complicaciones que pueden acarrear si no cesan de beber, por lo que deberá hacerse una anamnesis muy detallada en aquellos pacientes en los que encontramos dichas alteraciones electrocardiográficas para poder hacer una auténtica profilaxis.

\* Médico Adjunto Clínico.

**METABOLISMO DEL ALCOHOL**

El etanol (alcohol etílico: C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH) es utilizado por el hombre para usos muy diversos, como desinfectante, como medicamento y como alimento.

El etanol metabolizado por el hombre es, normalmente, de origen exógeno, pero puede ser también de origen endógeno, por síntesis en el organismo. Se ha demostrado que los microorganismos de tipo coliforme aislados en el intestino de pacientes con esprue tropical producen etanol, y lo mismo hacen las levaduras que crecen en la boca del hombre, produciendo resultados falsos positivos al detectar alcohol en el aire espirado. El metabolismo del alcohol puede realizarse fuera del hígado según LARSEN (cit. 8), pero es en este órgano donde tiene lugar fundamentalmente. El papel preponderante del hígado en el metabolismo del alcohol ha sido demostrado en pacientes portadores de un shunt portocava a los que cateterizaron las venas hepáticas, WRINKEL y cols. (cit. 8).

Hay tres vías por las que puede metabolizarse el alcohol:

1. La de la alcohol deshidrogenasa del citosol (ADH).
2. La del sistema oxidativo microsomal del etanol (MEOS) en el retículo endoplásmico.
3. La vía de la catalasa de los peroxisomas.

Estas tres vías se muestran en la figura 1.

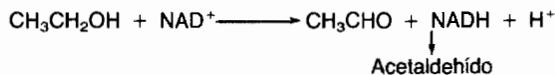
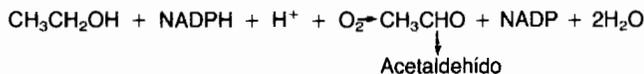
**ALCOHOL-DESHIDROGENASA (CITOSOL) ADH****SISTEMA MICROSOMAL DE OXIDACION DEL ETANOL (MEOS)****CATALASA (PEROXISOMA)**

Fig. 1.—Vías metabólicas del etanol.

**EFFECTO DE LA ADMINISTRACION CRONICA DE ETANOL EN SU OXIDACION**

No está claro si la administración crónica de etanol produce un aumento en la actividad de la ADH. La oxidación acelerada del alcohol etílico que se ha observado en ocasiones, podría ser debida a una regeneración acelerada del NAD, o a un aumento en la velocidad del paso de los equivalentes reductores hacia la mitocondria. El consumo crónico del etanol aumenta, de manera cierta, la actividad del MEOS. Existe una proliferación de todos los componentes del retículo endoplásmico liso, incluyendo un aumento del citocromo P-450. Este fenómeno tiene importancia en el proceso de detoxificación acelerada de las drogas tras la ingesta crónica de etanol; por esta misma razón, el MEOS puede ser inducido por ciertas drogas (por ejemplo, barbitúricos y tolbutamida), con lo que se acelera el aclaramiento del alcohol. La oxidación del etanol vía MEOS es una pérdida de energía, de manera que, una parte del alcohol oxidado significa, únicamente una pérdida de energía. En oposición a lo dicho, vemos que el etanol oxidado por la vía de la ADH está unido a la fosforilización oxidativa por reoxidación del NADH.

**METABOLISMO DEL ACETALDEHIDO**

El 90 % del acetaldehído formado a partir del etanol se metaboliza en el hígado. La enzima principal en esta vía es la aldehído-deshidrogenasa mitocondrial NAD-independiente.

Esta oxidación está unida al inicio de la cadena respiratoria mitocondrial.

La ingesta crónica del alcohol disminuye la capacidad de las mitocondrias para oxidar el acetaldehído, y dado que la ingesta crónica puede producir una oxidación acelerada del etanol el acetaldehído podría ser acumulado. De alguna manera la disfunción mitocondrial tiende a disminuir la producción de acetaldehído, debido a la baja disponibilidad de NAD. A pesar de todo, la ingesta crónica de alcohol etílico aumenta significativamente la actividad del MEOS, de manera que la producción de acetaldehído es aún alta.

Se cree que el acetaldehído tiene un cierto número de efectos tóxicos tales como un aumento de la liberación de catecolaminas, la separación del fosfato de piridoxal de su proteína transportadora, degradándose, y una alteración en la síntesis de las proteínas cardiacas.

**METABOLISMO DEL ALCOHOL EN EL CORAZON**

Se discute si el alcohol es factor directo que produzca insuficiencia cardiaca. PERLOFF y WHEREAT<sup>8</sup> distinguen entre los efectos del alcohol «per se» los efectos de los componentes no alcohólicos de dichas bebidas comerciales y los efectos acompañantes de las deficiencias nutricionales.

Se ha dado especial atención a los constituyentes del vino y de la cerveza, con énfasis a los polialcoholes, aldehídos, arsénico, cobre, cobalto y hierro. «La miocardiopatía de los bebedores de cerveza de Quebec» es un dato típico en este sentido. En la primera mitad de los años sesenta, ciertos cerveceros añadían cobalto a la cerveza para estabilizarla; subsiguientemente aparecía una forma no habitual de miocardiopatía en la ciudad de Quebec, y posteriormente en otras zonas donde prevalecía la misma costumbre. Investigaciones ulteriores demostraron que el cobalto ejercía una acción tóxica sobre el miocardio.

Cuando sir HANS KREBS<sup>6</sup> deliberaba en la Penn Lectureship, en 1969 sobre el tema «Alcohol-deshidrogenasa», comenzando su charla con algunas observaciones acerca de la distribución de esta enzima en el mundo animal, se preguntaba: ¿por qué esta enzima es tan ubicua?, ¿qué función ejercía en los animales, que después de todo no se desarrolla en los expertos cerveceros? Sir HANS apuntó que a veces los animales accidentalmente eran bebedores de alcohol como, por ejemplo, el elefante africano, que puede llegar a beberlo y ser muy peligroso después de comer el fruto del árbol marula. Asimismo, al este de Francia un granjero encontró una vez a 14 de sus vacas tendidas en el suelo muertas en el campo un domingo por la mañana. El veterinario estudió el caso y le echó la culpa a unas ciruelas que habían caído a la tierra, que estaba mojada, y fermentaron. Recientemente se ha demostrado que como consecuencia de formarse y absorberse en el tracto gastrointestinal, el etanol es un constituyente «normal» de la sangre en la vena porta de la rata.

Parece, por tanto, que los hígados de muchos animales están expuestos a los azares del alcohol, bien por accidente o porque es producido por microorganismos residentes en el rumen o en el intestino. Sir HANS se hace un planteamiento para sugerir que el alcohol podría tener una toxicidad letal si no hubiera alcohol-deshidrogenasa. En grandes cantida-

des en el hígado, esta enzima puede «proteger» a animales (y al hombre) de un posible envenenamiento, cuando el alcohol va por la vía de la vena porta. Pero el corazón no tiene alcohol-deshidrogenasa y quizás este hecho se relaciona en parte con el desarrollo de una miocardiopatía alcohólica.

Sobre el metabolismo del alcohol en el corazón no hay muchos trabajos. En preparaciones de corazones aislados y perfundidos, y de corazones homogenizados, en animales que han ingerido alcohol, se ha encontrado que éste inhibe la oxidación de los ácidos grasos y aumenta la incorporación de ácidos grasos a los triglicéridos. Estos efectos en el metabolismo lipídico se han demostrado cuando se añade directamente alcohol por perfusión.

Se ha observado que hay una diferencia negativa en el seno coronario en la TGO, potasio y fosfatos, en perros y hombres que han tomado alcohol por vía oral. Tal «escape» de constituyentes intramiocárdicos permanece durante 4-5 horas, y ocurre solamente cuando la concentración sanguínea alcanza 200 mg/100 ml. Estos resultados han sido interpretados como que el alcohol tiene un efecto pasajero, tóxico, directo, sobre la membrana celular cardiaca. Interesante resulta el que estos mismos materiales intracelulares que salen del miocardio también se liberan en la isquemia miocárdica experimental y clínica.

Otros investigadores han medido en el seno coronario las diferencias de ácidos grasos libres en plasma (FFA) y de triglicéridos (TG), seguidas a la administración de alcohol. Ellos encontraron una disminución de la extracción de FFA, pero discrepaban sobre los cambios en los triglicéridos. Las concentraciones mixtas en plasma venoso de los sustratos mayores cardiacos cambian considerablemente después del consumo de alcohol; aunque muchos cambios de estos sustratos influyen en la clarificación de otros. La disminución en la captación de FFA por el corazón sería consecuente con las observaciones experimentales citadas arriba sobre la inhibición de la oxidación de los ácidos grasos por la ingesta de alcohol.

También se ha descrito una diferencia negativa en el seno coronario para el Zn en la ingestión de alcohol. La significación de esta observación no está clara por la ausencia de alcohol-deshidrogenasa en el corazón. También se ha visto una liberación de enzimas intramitocondriales, implicando un mayor grado de daño celular. Sin embargo, la importancia de estos datos está eclipsada por la falta de relación entre el tiempo de ingesta de alcohol, la presencia de cirrosis, la presencia de miocardiopatía, o el ejercicio o el stress.

Sin embargo, PERLOFF y WHEREAT<sup>8</sup> se hacen una serie de preguntas para tratar de comprender plenamente los efectos del alcohol étlico y sus metabolitos sobre el músculo cardiaco. Tales preguntas son:

1. El alcohol es una toxina celular, ¿es el agente que produce el daño cardiaco? ¿O son los cambios metabólicos que se dan en la descomposición del alcohol los mediadores del daño?
2. ¿Es el acetaldehído la actual cardiotoxina? El acetaldehído es 10 veces más tóxico que el etanol en una proporción de milígramo por milígramo.
3. Algunos creen que la relativa acumulación de NAD lleva a cambios patológicos en el hígado. Sin embargo, la misma explicación no es válida para el corazón.
4. ¿Es la acumulación de lípidos un problema? ¿El que se acumule triglicéridos u otros lípidos causa defectos funcionales en la membrana o interfiere con el trabajo miofibrilar?

5. Muchos alcohólicos tienen hipomagnesiemias. ¿Es esto el resultado de una excreción excesiva de lactatos? ¿La elevación en plasma de la concentración de lactatos, consecuente al consumo de alcohol, lleva a una excreción aumentada de lactatos y a una pérdida excesiva de magnesio?

6. ¿Algunos de los constituyentes no alcohólicos de las bebidas causan el problema? El bantú es susceptible a la miocardiopatía, la cual ha sido atribuida al hierro de los recipientes en que bebían.

7. Hay una elevada incidencia de miocardiopatía en ciertos grupos étnicos, ¿podría existir un déficit «constitucional» (análogo al de la diferencia de G-6-fosfato-deshidrogenasa) en los que las consecuencias clínicas no son evidentes hasta que el individuo es estresado por el alcohol exógeno?

8. ¿O es la miocardiopatía alcohólica el producto de una combinación de factores? ¿Se da una predisposición constitucional (tal como ha sido postulado en pacientes que desarrollan una cirrosis alcohólica), o por nutrición inadecuada, o por una infección viral? ¿Y los constituyentes no alcohólicos juegan un papel en el agravamiento de los efectos tóxicos del alcohol o de sus metabolitos?

Sobre estas preguntas que se hacen PERLOFF y WHEREAT vamos a intentar contestar algunas; así REGAN y cols.<sup>10</sup>, en contraste con el dicho popular de que el etanol es beneficioso sobre el corazón, las dosis que son ligeramente tóxicas producen efectos adversos en la función ventricular izquierda en varias circunstancias. Este efecto es dependiente en parte a la experiencia previa con alcohol; esto es, se requieren grandes dosis para demostrar que afecta a la acción de bomba del corazón en sujetos alcohólicos crónicos que no tenían evidencia clínica de cardiopatía, hecho reflejado en los trabajos de REGAN y cols.<sup>9</sup>. Sin embargo, 6 onzas de whisky escocés, alimentando a individuos normales durante períodos de 2 horas, se ha encontrado que disminuye la fuerza de contracción del músculo cardiaco a unos niveles sanguíneos ligeramente tóxicos de 75 mg/100 ml. Este efecto aumenta cuando se elevan los niveles sanguíneos. Apoyando el punto de vista de que el etanol «per se» es un depresor agudo para el miocardio, se da el hecho de que la disfunción ventricular se resuelve después de 15-30 minutos de hemodiálisis, como demostró SYMBAS y cols. (cit. 9).

El sistema nervioso simpático presumiblemente juega un papel importante en la modificación de la respuesta cardiaca. Así, el bloqueo de este sistema ha demostrado que produce gran depresión de la función ventricular izquierda durante la administración del etanol, según WONG<sup>13</sup>.

También hay que considerar la acción directa del etanol en las células cardiacas cuando se administra de forma aguda. La acción ejercida sobre la reducción de la fuerza de contracción puede acarrear un cambio en el intercambio cálcico en la célula. Es conocido que el potasio y los fosfatos se salen transitoriamente de la célula muscular después de una dosis de 12 onzas, un efecto que no es atribuible a la reducción del flujo sanguíneo coronario. La pérdida de cationes puede relacionarse con un efecto inhibitorio del etanol en el transporte activo del sodio y potasio a través de la membrana celular, lo que sugiere que éste es un mecanismo básico de la acción del etanol sobre la mayoría de las células, como han demostrado KALANT y cols. (cit. 9).

Resulta interesante el trabajo realizado por VESELEY y cols.<sup>12</sup> que miden la actividad de la guanilato-ciclasa y de la adenilciclasa, enzimas que catalizan la producción de guanosina 3'-5'-monofosfato (CGMP) y adenosina-3'-5'-

monofosfato (CAMP), y sobre los niveles de CGMP y CAMP en el músculo cardíaco tras la intoxicación etílica.

Aunque el CGMP nucleótido fue identificado en 1963, los progresos para comprender su papel en la fisiopatología del corazón y otros tejidos son muy pobres. Los resultados de la investigación llevada a cabo por VESELEY y cols.<sup>12</sup> demuestran claramente que el etanol deprime la actividad de la guanilciclasa in vitro y los niveles de CGMP en el músculo cardíaco. Por el contrario, la adenilciclasa no está afectada in vitro y los niveles de CAMP están ligeramente elevados. El mecanismo fisiopatológico preciso de estas observaciones no está claro. Sin embargo, sugieren que los efectos deletéreos del etanol, particularmente los efectos crónicos, pueden ser debidos en parte a algún defecto en la síntesis de proteínas miocárdicas, secundaria a las alteraciones observadas en los niveles de nucleótido cíclico. Si los descensos de CGMP son responsables de los efectos tóxicos agudos del etanol, también se dilucida un papel especulativo del CGMP en la fisiología cardíaca.

Otro cambio metabólico viene representado por la alteración del transporte lipídico en el miocardio; la dosis elevada de etanol reduce la captación de ácidos grasos libres por el ventrículo izquierdo, mientras que aumenta la captación de triglicéridos, dando lugar a una acumulación de lípidos en el miocardio, según demuestra REGAN y cols.<sup>11</sup>.

Con lo expuesto anteriormente hemos visto cómo el alcohol actúa sobre el metabolismo cardíaco, alterándolo y dando lugar a unas lesiones que son las causantes del anó-

malo funcionamiento de la célula cardíaca. Ello justifica las alteraciones electrocardiográficas, hemodinámicas y electrofisiológicas que encontraremos al hacer los estudios correspondientes.

#### BIBLIOGRAFIA

1. ALEXANDER, C. S.—Electron Microscopic observations in alcoholic heart disease.—*Brit. Heart J.*, 29, 200, 1967.
2. ASOKAN, FRANCK, C., y WITHAM, C.—Cardiomyopathy without cardiomegaly in alcoholics.—*Amer. Heart J.*, 84, 13, 1972.
3. BAYES DE LUNA.—Tesis doctoral, 1972.
4. BAYES DE LUNA, A.—Alcohol y corazón.—*Act. Cong. Nac. Soc. Esp. Med. Int. Granada*, 1978.
5. BRIDGEN, W., y ROBINSON, J.—Alcoholic heart disease.—*Brit. Med. J.*, 2, 1283, 1964.
6. KREBS, H., y PERKINS, J. K.—The physiological role of liver alcohol dehydrogenase.—*Biochem. J.*, 118, 635, 1970.
7. LEEDS, A. R.—Absorción y metabolismo del alcohol: su relación con la toxicidad en la patología médica. La enfermedad alcohólica.—*Ed. Fargraf de España, S. A. Barcelona*, 1978.
8. PERLOFF, J. K., y WHEREAT, A. F.—Alcohol in toxic congestive cardiomyopathy.—*Hospital Practice*, 1976.
9. REGAN, T. J.; LEVINSON, G. E.; OLDERWUTEL, H. A.; FRANK, M. J., y WEISSE, A. B.—Ventricular function in noncardiacs with alcohol fatty liver: the role of ethanol in the production of cardiomyopathy.—*J. Clin. Invest.*, 48, 397, 1969.
10. REGAN, T. J.; ETTINGER, P. O.; HAIDER BUNYAD, AHMED SULTAN, S.; OLDER WURTEL, H. A., y LYONS, M. M.—The role of ethanol in cardiac disease.—*Ann. Rev. Med.*, 28, 393, 1977.
11. REGAN, T. J., y ETTINGER, P. O.—Alcohol and heart.—*Cit. Hurst Willis, J. en The heart. Update I. ED. Mc. Graw-Hill Book Company* 1979.
12. VESELEY, D. L.; LEHOTAY, D. C., y LEVEY, G. S.—Effects of ethanol on Myocardial Guanylate and Adenylate Cyclase activity and on cyclic GMP and AMP levels.—*J. St. Alc.*, 39, 842, 1978.
13. WONG, M.—Depression of cardiac performance by ethanol unmasked during autonomic blockade.—*Amer. Heart J.*, 86, 508, 1973.