

Contribución al estudio de la miopatía alcohólica

José M^a Grau Junyent

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tesisenxarxa.net) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tesisenred.net) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tesisenxarxa.net) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

CONTRIBUCION AL ESTUDIO DE LA MIOPATIA ALCOHOLICA

Tesis presentada por
D. José M^a GRAU JUNYENT
para aspirar al Grado de
Doctor en Medicina
Octubre 1982

UNIVERSIDAD DE BARCELONA

HOSPITAL CLINICO Y PROVINCIAL

FACULTAD DE MEDICINA

Casanova, 143 — BARCELONA-36



Segunda Cátedra de Patología
y Clínica Médicas
Prof. Dr. C. Rozman

Cirilo Rozman Borstnar, Catedrático de Patología y Clínica Médicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona

CERTIFICA: Que la tesis doctoral: "Contribución al estudio de la miopatía alcohólica", realizada por D. José M^a GRAU JUNYENT y dirigida por el que suscribe, está en condiciones de ser leída ante el tribunal correspondiente.

Lo que se hace constar a los efectos oportunos en Barcelona, a 1 de Septiembre de 1982

UNIVERSIDAD DE BARCELONA
FACULTAD DE MEDICINA

II Cátedra de Patología
y Clínica Médicas
Prof. C. Rozman

" THE PATIENT IS ALWAYS DOING
THE BEST HE CAN "

From the Miller Fisher's rules

A L'ESPERANÇA

AL SERGI

ALS MEUS PARES

Al prof. C. ROZMAN

Su espíritu crítico es el
mejor estímulo de trabajo.

A. Dr. A. Urbano-Márquez

Este es el primer logro de una línea
de investigación por él creada.

AGRADECIMIENTOS

- Al Dr. A. Urbano-Márquez por el estímulo constante recibido a lo largo de estos tres años.
- A todos mis compañeros del Servicio de Medicina Interna de la Clínica Médica C sin cuya ayuda nunca hubiera sido posible la realización de esta tesis.
- Al Dr. J. Valls, del Servicio de Rehabilitación y Electrofisiología Clínica quien me introdujo en el campo de la electrofisiología.
- Al Instituto Nacional de Asistencia Universitaria y Promoción del Estudiante por la concesión de la beca de ayuda para la investigación los cursos 1978-79 y 1979-80 para la realización de la presente tesis.
- Al HCP de Barcelona por la concesión de una beca para la continuación del estudio durante el año 1.981.
- A los 60 enfermos que constituyen el material humano de esta tesis doctoral.

ABREVIATURAS UTILIZADAS EN EL TEXTO

- SGOT = Transaminasa glutámico oxalacética.
- CPK = Creatinfosfoquinasa.
- LDH = Lácticodeshidrogenasa.
- γ -GT = Gammaglutamiltranspeptidasa.
- VCM = Volumen corpuscular medio.
- NADH - TR = Nicotinamida adenina dinucleótido reducido - tetrazolio reductasa.
- ATP -asa = Adenosín trifosfatasa.
- ADH = Alcohol-deshidrogenasa.
- SMOE = Sistema microsómico oxidante del etanol.
- NAD = Nicotinamida adenina dinucleótido.
- NADPH = Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducido.
- DPN = Difosfonucleótido.
- HE = Hematoxilina - eosina.
- ATP = Adenosín trifosfato.
- ADP = Adenosín difosfato.
- DT = Delirium tremens.
- TEM = Microscopio electrónico de transmisión.

INDICE

I. MOTIVACION GENERAL

II. MOTIVACION PERSONAL

III. OBJETIVOS DE LA TESIS DOCTORAL

IV. REVISION DE LA BIBLIOGRAFIA

4.1. Introducción

4.2. Recuerdo anatómico de la fibra muscular

4.2.1. Las miofibrillas

4.2.2. El espacio intermiofibrilar

4.2.3. Otras estructuras

4.3. Metabolismo del alcohol

4.3.1. Metabolismo "in vitro"

4.3.2. Metabolismo "in vivo"

4.4. Daño muscular producido por el consumo de alcohol

4.4.1. Clínica

4.4.2. Aspecto enzimático

4.4.3. Electrofisiología

4.4.4. Aspectos histopatológicos-histoquímicos.

4.4.5. Estudio ultraestructural

4.4.6. Actividad enzimática intracelular y contenido iónico

4.4.7. Aspectos "dinámicos". Interacción actina-miosina.

4.4.8. Patogenia de la lesión muscular inducida por el alcohol.

4.5. Interrelación entre miopatía alcohólica y afectación por este tóxico de otros órganos o sistemas.

V. MATERIAL Y METODO

5.1. Criterios de selección de enfermos

5.1.1. Criterios del National Council on Alcoholism.

5.1.2. Edad de los pacientes

5.1.3. Existencia de distrofias musculares

5.1.4. Existencia de cualquier tipo de miopatía secundaria

5.1.5. Alteraciones clínico-biológicas que comporten riesgos

5.1.6. Consentimiento por parte de los pacientes

5.2. Exploración física

5.3. Determinaciones analíticas y complementarias

5.3.1. Enzimas musculares

5.3.2. Pruebas de funcionalismo hepático. Biopsia hepática

5.3.3. Estudio hematológico

5.4. Exploración electrofisiológica

5.4.1. Electromiograma

5.4.2. Estudio electrofisiológico del S.N.P.

5.5. Biopsia muscular

5.5.1. Técnica de biopsia

5.5.2. Procesado de la biopsia muscular

5.5.2.1. Técnicas histológicas

5.5.2.1.1. Hematoxilina-eosina

5.5.2.1.2. Tricrómico de Gomori (modificado para tejido congelado)

5.5.2.2. Técnicas histoquímicas

5.5.2.2.1. NADH-TR

5.5.2.2.2. ATP - asa

5.5.3. Valoración de los hallazgos histológicos e histoquímicos

5.5.3.1. Cambios en el tamaño de las fibras.

5.5.3.2. Anomalías en la distribución de las fibras

5.5.3.2.1. Atrofia de pequeño grupo

5.5.3.2.2. Atrofia de gran grupo

5.5.3.2.3. Atrofia perifascicular

5.5.3.2.4. Agrupación por tipos

5.5.3.2.5. Predominio de un tipo de fibras

5.5.3.2.6. Deficiencia de un tipo de fibra

5.5.3.3. Cambios en el núcleo

5.5.3.3.1. Núcleos internos

5.5.3.3.2. Núcleos vesiculares

5.5.3.3.3. Núcleos tigroides

5.5.3.3.4. Núcleos picnóticos

5.5.3.4. Degeneración y regeneración

5.5.3.5. Reacciones celulares

5.5.3.6. Cambios en la arquitectura de las fibras

individuales

5.5.3.6.1. "Target" fibers

5.5.3.6.2. Central "core"

5.5.3.6.3. Fibras "apolilladas"

5.5.3.6.4. Agregados tubulares

5.5.3.6.5. Fibras anulares

5.5.3.6.6. Cuerpos citoplasmáticos

5.5.3.6.7. Cuerpos alargados

5.5.3.6.8. Anomalías mitocondriales

5.6. Estudio Estadístico

VI. RESULTADOS

6.1. Cantidad y cronicidad del hábito alcohólico de los 60 pacientes

6.2. Diagnósticos de alta de los 60 pacientes

6.3. Exploración física

6.4. Determinaciones analíticas y complementarias

6.4.1. Enzimas musculares

6.4.2. Valor de la gamma GT

6.4.3. Estudio histológico hepático

6.4.4. Estudio hematológico

6.4.4.1. Existencia de anemia

6.4.4.2. Valor del VCM

6.4.4.3. Estudio de vit. B 12 y ac. fólico

6.4.4.4. Estudio del mielograma

6.5. Estudio electrofisiológico

6.5.1. Estudio del E.M.G.

6.5.2. Estudio del S.N.P.

6.6. Estudio histopatológico muscular

6.6.1. Histopatología muscular convencional

6.6.2. Histoquímica muscular

VII. DISCUSION

VIII. RESUMEN Y CONCLUSIONES

IX. BIBLIOGRAFIA

I. MOTIVACION GENERAL

Al margen de las patologías social, infecciosa, carencial, - etc., por las que a menudo es atendido en los Centros Hospitalarios el sujeto alcohólico, el alcohol en sí mismo le origina una patología clínica diversa que afecta a casi todos los sistemas del organismo. Entre ellos, uno de los menos estudiados es el sistema muscular esquelético, bien porque en pocas ocasiones crea riesgo vital al enfermo alcohólico, bien por lo difícil de su estudio sistematizado, en el sentido de ofrecer sólo hallazgos poco específicos.

El hecho de que en nuestro quehacer diario en un Servicio de Medicina Interna de un Hospital General, un porcentaje alto de enfermos reuniera los criterios aceptados por el "National Council on Alcoholism", para ser calificados como alcohólicos, nos motivó al estudio de la patología que podía presentar su sistema muscular esquelético.

Por otra parte queríamos familiarizarnos con una patología sin duda alguna íntimamente relacionada con la Medicina Interna General. Cuantas, sino, son las enfermedades que propiamente corresponden al médico internista general en las que el sistema muscular adquiere la personalidad suficiente para dar protagonismo a la entidad clínica en cuestión.

El someternos a una disciplina y sistemática de estudio de la miopatía que pudieran presentar un determinado grupo de alcohólicos, grupo de pacientes por otra parte fácilmente asequibles en nuestro medio, ofrecería sin duda nuevas perspectivas de trabajo en el campo de la Medicina Interna General a la hora de estudiar

el grupo de enfermedades (conectivopatías, vasculitis, endocrinopatías, etc.) a las que antes hacíamos alusión.

II. MOTIVACION PERSONAL

Después de los años vividos en la Clínica Médica-C de la 2ª Cátedra de Patología y Clínica Médica del Hospital Clínico y Provincial de Barcelona, inicialmente como alumno interno, posteriormente como Médico Residente y, en la actualidad en calidad de Médico Adjunto, las enseñanzas que aún hoy en día sigo obteniendo de su director, el profesor C. Rozman, son fundamentalmente dos. Una es la obligatoriedad de una buena formación básica en el campo de la Medicina Interna, y la segunda es la necesidad de polarizarse en alguno de los campos o especialidades que aquella puede ofrecer. Esta segunda necesidad no pretende en modo alguno emular la tarea investigadora de un subespecialista, sino simplemente ahondar con el mayor espíritu crítico y científico posibles en un tema concreto en relación con la Medicina Interna. Esta idea conceptual sobre la necesidad de investigación para el personal de Medicina Interna, quedó magníficamente reflejada en unas reflexiones que, al respecto, publicó el profesor C. Rozman recientemente. (26)

Despertó mi inquietud sobre el tema de las miopatías el Dr. Urbano-Márquez, actual director del Servicio de Medicina Interna, hombre siempre inquieto ante los problemas clínicos que presentaban sus pacientes. Fué siempre el sistema muscular esquelético algo que llamó su atención desde el momento en que éste participaba en mayor o menor intensidad en gran número de pacientes que ingresaban en esta Clínica. El hecho de poder disponer de un grupo numeroso de pacientes alcohólicos en quienes estudiar su afectación muscular, a la par que la posibilidad de iniciar una línea de investigación en este campo, motivó la elección de la presente tesis doctoral.

III. OBJETIVOS DE LA TESIS DOCTORAL

- 3.1. Determinar la frecuencia con que los pacientes alcohólicos su fren miopatía, en una serie de enfermos alcohólicos consecutivos - que ingresaron en un Servicio de Medicina Interna General.
- 3.2. Profundizar en los criterios anatomo-patológicos tanto a nivel histológico como histoquímico, de la miopatía que presentan los pacientes alcohólicos.
- 3.3. Analizar las correlaciones existentes entre la miopatía alcohólica y las lesiones hepáticas y hematológicas inducidas por este tóxico.

4.1. Introducción

Fue sólo a partir de los años 50 cuando se conoció que la -- principal acción de la fibra muscular, es decir la contracción, se llevaba a cabo mediante el deslizamiento de los filamentos de actina y de miosina, unos sobre otros. El proceso es dependiente del ATP y está controlado por la presencia o ausencia de los iones de calcio y de magnesio. Se necesitaron casi dos décadas hasta que se identificó la presencia de actina en todo tipo de células no musculares a lo largo de la escala evolutiva, desde los organismos más primitivos hasta los más perfeccionados.

Sin duda han sido los estudios ultraestructurales y los "dinámicos", los que han permitido conocer la base del movimiento celular y, lo que es más importante, el hecho de que ello es aplicable a la mayoría de células no musculares.

4.2. Recuerdo anatómico de la fibra muscular

4.2.1. Las miofibrillas. Están constituidas por los miofilamentos de actina y miosina dispuestos de forma paralela. Es precisamente esta distribución paralela y alterna lo que le da el aspecto de estriado al tejido muscular. La porción de tejido muscular comprendido entre dos bandas Z adyacentes, es denominado sarcómero. Una única fibra muscular está formada por cientos de miofibrillas, cada una de ellas separada de su adyacente por el espacio intermiofibrilar.

4.2.2. Espacio intermiofibrilar o red intermiofibrilar. Es el espacio que separa las miofibrillas entre sí. Este espacio o red es -- claramente objetivable en las reacciones histoquímicas de tipo oxi

dativo.

Mitocondrias: son pequeñas estructuras íntimamente relacionadas con el aporte energético de la fibra muscular. En el interior de las mitocondrias, y a modo de indentaciones, se aprecian las -- crestas mitocondriales (figura 1).

Retículo sarcoplásmico y sistema tubular transverso (sistema T). Ambas estructuras tienen gran importancia en la contracción muscular que sigue al estímulo eléctrico del músculo. El sistema T, al estar dispuesto transversalmente, contacta con varias miofibrillas, y como su membrana limitante tiene continuidad con el sarcolema, la despolarización llega directamente al interior de la fibra muscular.

El retículo sarcoplásmico forma como una funda fenestrada alrededor de cada miofibrilla. En el lugar donde se unen el sistema T y el retículo sarcoplásmico, se forman unas dilataciones saculares. El lugar donde confluyen el sistema T y dos dilataciones saculares del retículo sarcoplásmico es la denominada tríada (figura nº 2).

Gránulos de glucógeno

De un tamaño de 150 a 300 μ m se hallan preferentemente en la banda I más que en la banda A.

Los centenares o millares de miofibrillas que constituyen una fibra muscular, así como la red intermiofibrilar, están rodeados -- por una membrana denominada sarcolema. Cada fibra muscular está -- además rodeada por una capa de tejido conectivo denominada endomisio. De igual modo, la capa conectiva que delimita un haz de fibras musculares es el denominado perimisio.

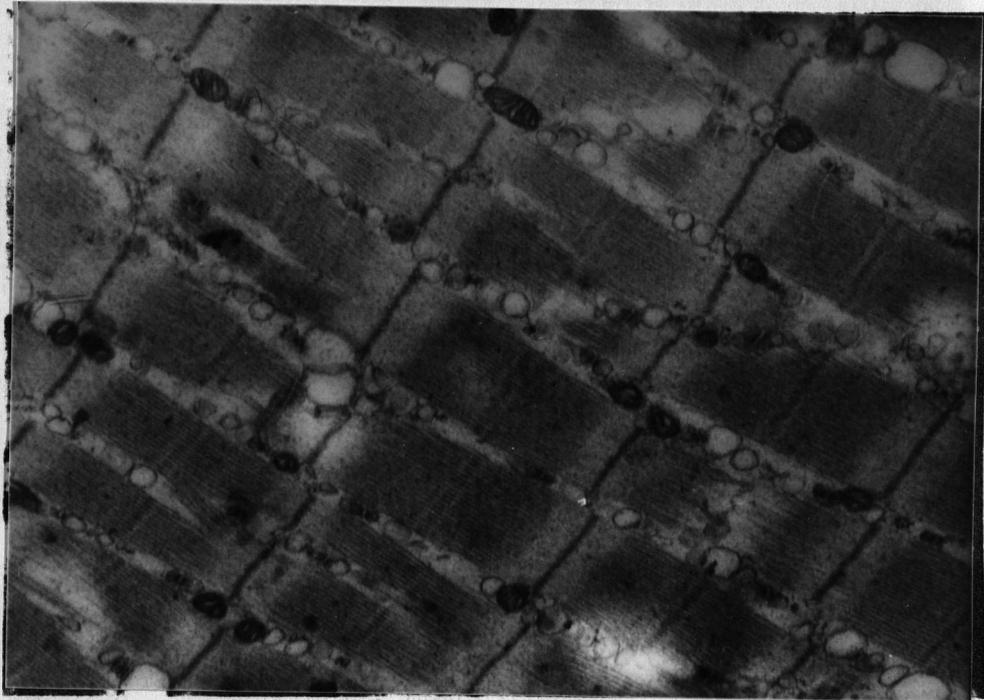


Fig. 1.- Biopsia muscular. Músculo normal.
TEM. 10.000 x (Cortesía Dr. Urbano-Márquez)

TEM 10.000 x. (Cortesía Dr. Urbano-Márquez)

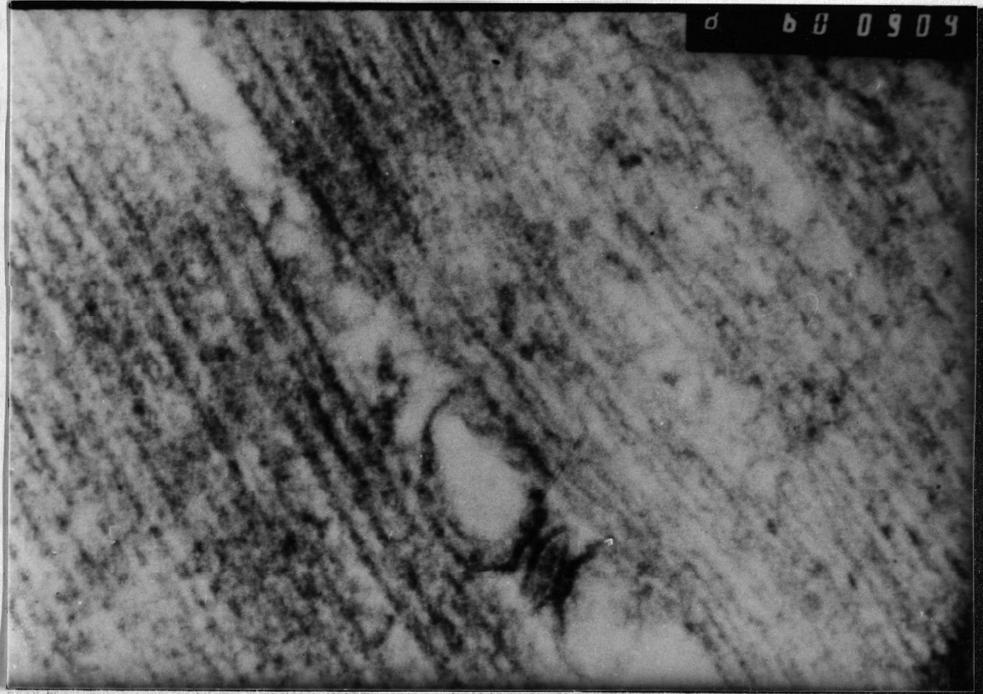


Fig. 2.- Biopsia muscular. Tríada (confluencia del sistema T y las dilataciones del retículo sarcoplásmico).

TEM 60.000 x. (Cortesía Dr. Urbano-Márquez)

4.2.3. Otras estructuras

Huso muscular: Es una estructura especializada consistente en un grupo de 4 a 16 fibras estriadas, rodeadas de una cápsula de te jido conectivo. Tienen una intervención particular (las fibras gamma de las astas anteriores de la médula espinal) y tienen gran importancia en el mantenimiento del tono muscular. (Fig. 3).

Los núcleos de las fibras: Los núcleos de las fibras musculares son siempre múltiples, y se localizan en la periferia de las células, por debajo del sarcolema. Su situación interna es una condición pa tológica.

Vasos sanguíneos: Arteriolas de mediano tamaño y venas discurren - entre los fascículos musculares, mientras que dentro de los fascículos hay una red de capilares en íntima relación con las fibras indi viduales.

Terminaciones nerviosas: Pueden verse en el perimisio, discurren - do las ramificaciones terminales entre los fascículos en el endomisio en la región de la unión neuromuscular.

4.3. Metabolismo del alcohol

4.3.1. Metabolismo in vitro.

Las tres vías metabólicas principales del alcohol, son vías - oxidativas con reacciones catalizadas por la alcohol-deshidrogenasa (ADH), la catalasa y el sistema microsómico oxidante del etanol - (SMOE).

Las tres vías convierten el etanol en acetaldehído, el cual se transforma en acetato por efecto de la aldehído-deshidrogenasa. La

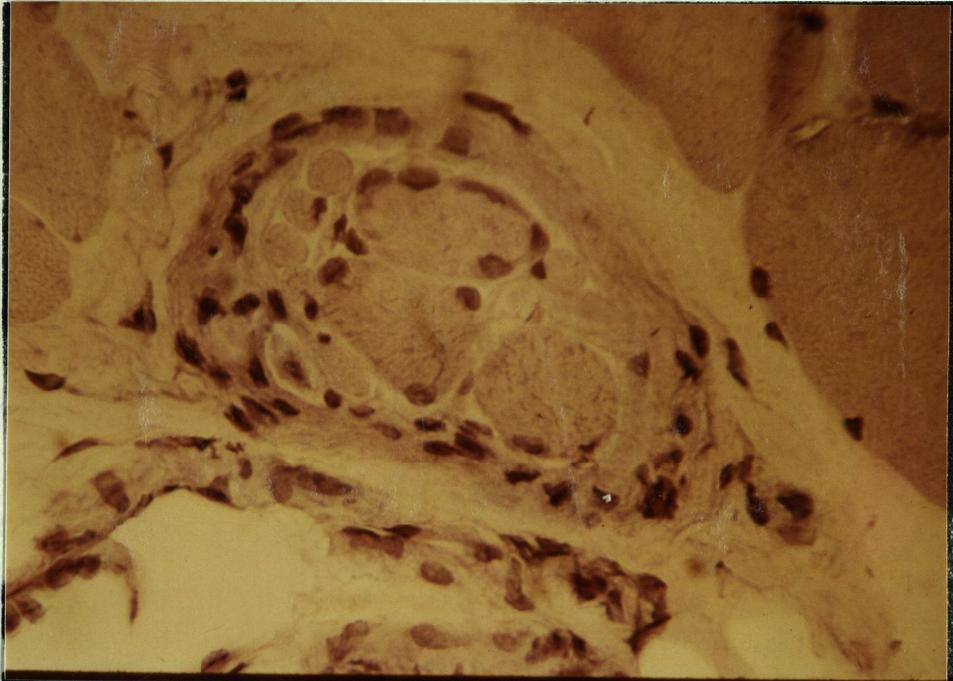


Fig. 3.- Biopsia muscular

Huso muscular normal.

Caso nº 14. HE 250 x

vía de la ADH, requiere NAD, la catalasa utiliza el peróxido de hidrógeno, y el SMOE emplea O_2 y NADPH.

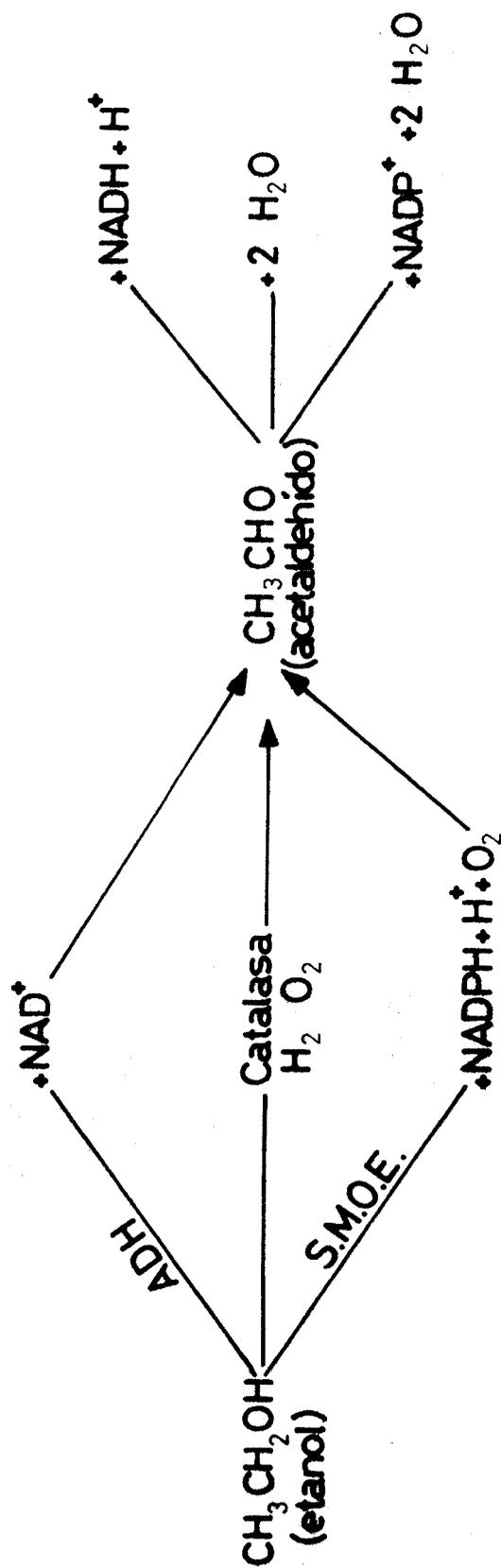
4.3.2. Metabolismo in vivo.

El metabolismo por glucuronoconjugación y sulfoconjugación, al igual que in "vitro", tiene poca importancia. Como la excreción del alcohol, representa asimismo una fracción muy pequeña de la dosis administrada, las mismas tres vías metabólicas oxidativas, van a ser las más importantes al considerar el metabolismo del etanol "in vivo".

Si bien la catalasa contribuye muy poco al metabolismo del etanol, la ADH y el SMOE constituyen los sistemas más activos "in vivo". Si la concentración de alcohol es baja, la ADH parece ser su único enzima oxidante activo. Si la concentración es más elevada, la ADH sigue siendo todavía el enzima oxidante más activo (representa aproximadamente un 60% de todo el índice de oxidación) y en estas condiciones, el SMOE se encarga del resto.

El acetaldehído formado por cualquiera de los tres sistemas oxidativos, es oxidado a acetato gracias a la aldehídodeshidrogenasa. Es interesante resaltar que esta enzima se encuentra abundante mente en el tejido hepático y en el tejido cerebral. Este esquema metabólico queda resumido en la figura 4.

En cualquier caso, el 90% del alcohol ingerido es metabolizado en el hígado. La oxidación del alcohol libera H^+ que son transferidos al DPN (Difosfonucleótido), que se convertirá en DPNH. El exceso de H^+ que aparece en la célula hepática tras la oxidación del alcohol, ocasiona una inhibición del ciclo del ácido cítrico (del ciclo de KREBS) trayendo como consecuencia una disminución de



Metabolismo del alcohol "in vivo". Principales vías metabólicas.

la oxidación de los ácidos grasos de la alimentación. Para protegerse del exceso de H^+ , el hígado los cede a otros sustratos y convierte el piruvato (del metabolismo de la glucosa) en lactato, formando alfa-glicerofosfatos y favoreciendo la síntesis de nuevos ácidos grasos, que formarán triglicéridos.

4.4. Daño muscular producido por el consumo de alcohol.

4.4.1. Clínica: La mayoría de autores que han investigado sobre este tema admiten dos formas clínicas de miopatía alcohólica:

- 1 - La forma aguda, con grados variables de dolor localizado, o en varios grupos musculares, impotencia funcional, liberación de enzimas musculares, mioglobinuria, y en ocasiones hiperpotasemia e insuficiencia renal (2, 4, 17, 18, 19, 21, 27, 30, 39, 40, 52, 66, 71, 74, 80, 84).
- 2 - La forma crónica, cursando con debilidad proximal y atrofia muscular, con diferentes hallazgos electromiográficos e histológicos. (2, 4, 8, 16, 17, 18, 19, 21, 23, 27, 39, 40, 58, 74, 80, 109).

Otros autores abogan por la existencia de otras dos formas de miopatía, la subclínica, en la que los enfermos están asintomáticos y sólo se detectan alteraciones al explorarles electrofisiológicamente, o al hacer estudios histológicos (2, 39, 42, 80, 84, 85) y la denominada forma pseudotromboflebítica, manifestada en general por dolor y tumefacción local, con aumento de enzimas musculares y hallazgos histológicos típicos (24, 40, 52, 75).

Con todo, la forma más comúnmente admitida y la mejor estudiada, es la forma crónica con debilidad proximal, sin elevación enzimática, con frecuente coexistencia de alteraciones neuroperiféricas

(70) y con pronóstico algo incierto, en lo que hace referencia a su reversibilidad.

4.4.2. Enzimática

La mayoría de investigadores sobre miopatía alcohólica determinaron en sus pacientes las enzimas musculares tales como CPK, LDH, Aldolasa y SGOT. Aunque hicieron constar la forma clínica de miopatía, los resultados son un tanto dispares, ya que hay autores como HED et al. (1), que afirman que la LDH, Aldolasa y SGOT están elevadas sólo en la fase aguda de miopatía, mientras otros autores como EKBOM et al. (2), encuentran que catorce de sus dieciséis pacientes presentan las transaminasas altas en las formas crónicas de miopatía alcohólica. NYGREN et al. (3) comparan incluso la persistencia de la elevación de la CPK en la miopatía alcohólica, con respecto al infarto agudo de miocardio, demostrando que en la primera circunstancia permanecen altas durante más tiempo. PERKOFF, en su clásico trabajo de 1967 (4), encuentra elevación de las CPK en seis de sus diez casos de miopatía alcohólica crónica. LAFAIR et al. (5) realizan en 1968 un estudio mucho más amplio analizando las CPK de sesenta y un pacientes desglosados en once crónicos, seis agudos, veinticuatro que aquejaron síndrome de abstinencia (DT) y otros veinte que presentaron otras manifestaciones de alcoholismo agudo (sin miopatía ni DT). Observaron estos autores que la CPK estaba aumentada sólo en los casos en que existía miopatía aguda y en los casos de DT. Ninguno de los once pacientes con miopatía crónica presentó elevación enzimática. Observó además que la CPK sufre una gran elevación a los 3-5 días de haber dejado de beber, normalizándose a la semana. Existe pues, un "lago enzimático"

en los primeros días de dejar de consumir alcohol.

RUBIN et al. (9) demostraron los aumentos de CPK a las cuatro semanas de consumo de alcohol en voluntarios humanos analizando a continuación los hallazgos al microscopio electrónico que presentaban estos pacientes. De nuevo PERKOFF, en 1966 (15) encuentra elevación de la CPK en sólo tres de veintiún casos con síndrome muscular agudo reversible en alcohólicos crónicos.

En este mismo año, este autor (34) refiere un aumento de CPK que se normaliza en cuatro semanas en veinticuatro de sus veintinueve pacientes (de los cuales veintiséis presentaban un síndrome muscular crónico y sólo tres un síndrome muscular agudo). Los catorce casos de miopatía crónica alcohólica de cinturas estudiados por SE RRATRICE et al. (16) tenían las enzimas musculares normales. NYGREN, en 1966 (23) encuentra en setenta y nueve alcohólicos crónicos con intoxicación aguda, valores de CPK cuatro veces más altos que su grupo control. El autor descartó en todos los pacientes la existencia de otras causas susceptibles de elevar esta enzima (infarto agudo de miocardio, delirium tremens, hipotiroidismo).

DIMBERG et al. (25), en 1967 demostraron que las SGOT, SGPT y CPK se elevaron en cuatro de seis pacientes alcohólicos voluntarios con una dieta pobre en hidratos de carbono, mientras que su grupo control de seis enfermos alcohólicos con ingesta normal de hidratos de carbono, no se modificaron las enzimas musculares. De nuevo PERKOFF, en 1971 (39), en una excelente revisión de la miopatía alcohólica, parece dejar sentado que en la forma crónica nunca hay aumento de CPK, que en la forma subclínica, la enzima elevada en un principio se normaliza al quinto o séptimo día, y que en la for

ma aguda es constante la elevación enzimática, NYGREN et al. (47) en 1971 intentan establecer los parámetros isoenzimáticos de LDH y su correlación con la SGOT y CPK en cuarenta y nueve alcohólicos - crónicos en fase de intoxicación aguda. Sus conclusiones son que - la fracción 5 de la LDH y SGOT parecen correlacionarse en estos enfermos (traducción de enfermedad hepática?) y que la isoenzima 1 de la LDH y la CPK son asimismo correlacionables. SENEVIRATNE (48) encuentra un aumento de las CPK en todos sus cuatro pacientes alcohólicos crónicos con cardiomiopatía aguda y rbdomiolisis. WALSH y CO NOMY (52) demuestran un aumento de CPK en sus cuatro pacientes con intoxicación alcohólica aguda. Sólo uno de éstos presentaba cardiomiopatía. Más recientemente, DE GRANDIS, en 1977 (55) encuentra sólo un moderado aumento de LDH en la miopatía alcohólica crónica. RASSOULI et al. (57), en 1976 y KHURANA et al. en el mismo año (56) describen sendos casos de miopatía alcohólica con grandes aumentos enzimáticos (CPK y Aldolasa) aunque en estos casos invocan a la hipokaliemia como causante de la miopatía. ROSSOWN et al. (58) analizan un grupo homogéneo de trece alcohólicos con debilidad proximal encontrando las CPK, SGOT, y Aldolasa normales. En 1972 SONG y RUBIN (61) demuestran que las CPK aumentan mientras los enfermos consumen alcohol. Esta elevación se normaliza a las dos semanas de dejar de tomar alcohol. En 1974, PRAGAD et al. (75), demuestran el - aumento de CPK, LDH y SGOT en las formas pseudotromboflebíticas de miopatía alcohólica aguda. GALEN et al. (63) analizan isoenzimas de LDH y CPK, afirmando que estas fracciones pueden representar alguna ayuda diagnóstica siempre y cuando los valores enzimáticos sean altos.

A la luz de estos estudios parece que lo más admitido hoy en día, es el aumento de enzimas en las formas agudas, ya fueren generalizadas o localizadas (formas pseudotromboflebíticas), aumento, que al suprimir la ingesta va a normalizarse en un par de semanas. Se admite asimismo, un aumento de enzimas musculares cuando el enfermo desarrolla un delirium tremens (DT). Prácticamente la inmensa mayoría de investigadores (87) están de acuerdo en que en las formas crónicas de miopatía alcohólica, no existe elevación de enzimas.

4.4.3. Electrofisiológica.

En las distintas series de enfermos alcohólicos en las que se estudió la miopatía que presentaban, han sido varios los parámetros electrofisiológicos valorados. (120) Así EKBOM et al. (2) en 1964, valorando la existencia de potenciales polifásicos, encuentran electromiograma miógeno en catorce de sus dieciséis pacientes estudiados (incluyendo formas agudas, crónicas, y subclínicas de miopatía). Este porcentaje es francamente menor en la serie de PERKOFF et al. de 1967 (4), ya que encuentra datos miopáticos sólo en tres de sus diez casos de miopatía crónica. De gran interés es el trabajo de RUBIN et al. de 1976 (9), en el que induce lesiones experimentales a babones y voluntarios humanos no alcohólicos, apreciando lesiones histológicas valorables a las cuatro semanas. Todos los estudios electromiográficos de estos "pacientes" fueron normales. SERRATRICE et al. (16), encuentran un electromiograma sugestivo de miopatía en seis de sus catorce enfermos alcohólicos con síndromes musculares proximales crónicos. Es de nuevo PERKOFF, quien en su magnífica revisión de 1971 (39) indica los posibles hallazgos electrofisiológi-

cos de la miopatía alcohólica. Así refiere:

- La existencia de potenciales breves y de baja amplitud.
- La existencia de formas bi y polifásicas.
- La presencia de potenciales de fibrilación.
- Una disminución de la velocidad de conducción (cuando hace alusión a la neuropatía acompañante).

SENEVIRATNE et al. (48), en 1975 encuentran positivos los electromiogramas practicados a cuatro de sus cuatro pacientes con alcoholismo crónico y cardiomiopatía aguda con rabiomiolisis. TERAVALINEN et al. (51) registran fibrilaciones en los electromiogramas practicados a las catorce ratas a las que inducen alcoholismo. De los cuatro pacientes con alcoholismo crónico que estudian WALSH y CONOMY (52) en 1977 sólo encuentran potenciales de fibrilación ocasionales y potenciales polifásicos en tres pacientes.

Los hallazgos electromiográficos de los dos pacientes estudiados por RUBENSTEIN et al. (54) con miopatía alcohólica con hipokaliemia, mostraban signos neuropáticos en un caso y miopáticos en otro. El electromiograma que practicaron KHURANA et al. (56) en otro paciente con miopatía alcohólica e hipokaliemia, es completamente normal, lo cual contrasta con los hallazgos histológicos e histoquímicos, en los que existía una notable patología. RASSOULI et al. (57) en 1976 estudian otro paciente con miopatía alcohólica e hipokaliemia, encontrando signos miógenos en el electromiograma. DE GRANDIS et al. (55) en 1977 encuentran asimismo datos miógenos en sus dos pacientes que presentaban miopatía proximal. ROSSOW et al. en 1976 (58) al estudiar trece casos de debilidad muscular proximal en alcohólicos crónicos, encuentran la coexistencia de altera

ciones neuro y miopáticas en dos pacientes, datos neuropáticos puros en siete y signos miopáticos sólo en dos pacientes. Oh en 1976 (60) en una publicación fundamentalmente electrofisiológica, estudia cinco casos de miopatía alcohólica (tres formas agudas y dos crónicas) proponiendo los siguientes patrones electromiográficos definitorios:

- Disminución de la duración de los potenciales.
- Aumento de los potenciales polifásicos.
- Existencia de patrones interferenciales.
- Existencia de fibrilaciones.
- Actividad espontánea anormal.

Otro estudio especializado y que incluye numerosos casos, es el trabajo de WORDEN de 1976. (70) Elige este autor 191 casos de entre trescientos pacientes en tratamiento para desintoxicación - alcohólica. Encuentra que un 57% de los pacientes presentan algún tipo de alteración electrofisiológica, mientras que sólo en un 5% el estudio fue completamente normal. Encuentra patología muscular sin alteración neurológica en sólo trece de ciento noventa y un casos estudiados, patología muscular y neurológica en noventa y tres de ciento noventa y uno y patología sólo neurógena en setenta y uno de ciento noventa y uno. Los criterios electrofisiológicos que usa el autor son:

- Potenciales polifásicos (número, amplitud y duración).
- Búsqueda de fasciculaciones, fibrilaciones y ondas puntiagudas.
- Velocidad de conducción.

Este mismo autor describe el fenómeno denominado "BURST SUPPRESSION" o supresión del esfuerzo máximo. Ello consiste en la in

capacidad del enfermo alcohólico para mantener un funcionamiento normal de la unidad motora bajo contracción muscular. Aunque su significado no es claro, se ha observado en los pacientes con índice mayor de alcoholismo.

STAL et al. (73) hallan en un porcentaje de alrededor del 47% sobre 122 músculos examinados correspondientes a 43 pacientes, signos parcialmente miopáticos y neuropáticos.

4.4.4. Histológica - Histoquímica.

EKBOM, en 1964 (2), señala los parámetros histológicos que encuentra en sus enfermos. Así en la forma clínica aguda, describe la necrosis segmentaria con fagocitosis y regeneración. En la forma subclínica, encuentra sólo atrofia y pequeñas áreas de necrosis, y - por fin, en la forma denominada asintomática, sólo detecta ocasionales células adiposas.

PERKOFF et al., en 1967 (4) describen en su forma crónica de miopatía, la existencia de degeneración grasa, hileras de núcleos (o núcleos internos) y el hallazgo de fibras delgadas distribuidas al azar. KLINKERFUSS et al. (6) analizan las biopsias de doce enfermos miopáticos (2 agudos y 10 crónicos), señalando los datos más significativos:

- Fibras de pequeño tamaño
- Hileras de núcleos
- Presencia de grasa en el endomisio
- Cambios en la arquitectura citoplasmática, adoptando una disposición granular, vacuolar o hialina.

PERKOFF et al. (15) en 1966, estudian nueve biopsias en sus veintiún pacientes alcohólicos crónicos. Dos de las biopsias son

normales y en las otras siete encuentra un aumento moderado del número de núcleos del sarcolema y atrofia, ya fuera focal o difusa. Confirma estos datos en otro trabajo durante este mismo año (34). En el campo histoquímico, sólo detecta una variable actividad fosforilásica.

VALAITIS et al. (24), al estudiar dos casos de alcoholismo con mioglobulinuria, encuentra una proliferación de núcleos, cambios hialinos y granulares citoplasmáticos e infiltración del intersticio por linfocitos. FALHGREN et al. (3), describen hallazgos similares en sus dos pacientes con mionecrosis, es decir, necrosis focal, sustitución por tejido hialinizado y colágena, e infiltrados polinucleares y por linfocitos.

En la revisión de PERKOFF de 1971 (39), de nuevo intenta centrar el problema de la miopatía alcohólica, describiendo sólo los hallazgos de la forma aguda y la subclínica. En la forma subclínica describe:

- Atrofia muscular
- Gránulos citoplasmáticos
- Disposición de los núcleos en hilera

Forma aguda:

- Fibras adelgazadas
- Hileras de núcleos
- Presencia de grasa en el endomisio
- Granulaciones citoplasmáticas

Si hay además mioglobulinuria, encuentra asociada:

- Necrosis

- Edema intersticial
- Fibras fragmentadas e hialinizadas

CHUI et al. (42), describen en 1975 un interesante caso de miop^opatía alcohólica subclínica en un paciente que ingresa en intoxicación alcohólica aguda y al que practican dos biopsias, una a su ingreso y otra a la semana. En la primera biopsia encuentran en la tinción de tricrómico acúmulos de material rojo púrpura en el sarcolema y ocasionalmente en el centro de las fibras. En la tinción de oil red aprecia la existencia de gotas de grasa. Con las reacciones histoquímicas de tipo oxidativo (NADH-TR), encuentran agregados oscuros. Todas las fibras afectadas son de tipo 2. En la segunda biopsia (a la semana del ingreso) prácticamente han desaparecido los agregados subsarcolémicos. Estos agregados en las fibras tipo 2 han sido profundamente estudiados por otros autores como EN GEL et al. (101, 102, 103).

En el estudio experimental de TERAVALINEN et al. (54) se describe como a los nueve meses de beber alcohol el tamaño de las fibras tipo 1 ha disminuído. A nivel histoquímico, refiere hallazgos similares al "Central Core Disease".

En 1977, WALSH y CONOMY (52) al estudiar tres casos de intoxicación alcohólica aguda, encuentran agrupaciones nucleares en el centro de las fibras, áreas hialinas en el subsarcolema, infiltrados perivasculares de linfocitos y eosinófilos, así como infiltrados de células redondas entre las fibras. Si la biopsia se hace más tardíamente además encuentran grasa. En el aspecto de histoquímica, refieren además atrofia de las fibras tipo 2.

RUBESTEIN et al. (54), en sus dos casos de miop^opatía alcohó-

lica con hipokaliemia, hallan simplemente fibras atroficas aisladas, citoplasma vacuolado e infiltrado por linfocitos y macrófagos. KHU RANA et al. (56) hacen un estudio más profundo de su paciente con miopatía alcohólica e hipokaliemia, hallando necrosis focal y fagocitosis. En un 10% de fibras refieren el hallazgo de vacuolas. Histoquímicamente (NADH-TR) encuentran cambios vacuolares idénticos - en las fibras tipo 1 y tipo 2. Hallan además depósitos subsarcolémicos en las fibras tipo 1, sugestivas de ser agregados mitocondriales.

RASSOULI et al. (57), estudian otro caso de miopatía hipokaliémica describiendo tan sólo la existencia de vacuolización, degeneración hialina e infiltración por macrófagos.

Otros autores (55) estudian dos pacientes con miopatía alcohólica crónica, encontrando atrofia selectiva de las fibras tipo 2, hallazgo que es confirmado por ROSSOW et al. (58), quién además refiere el aumento de núcleos en sus trece casos estudiados.

En 1972, SONG y RUBIN (61) practican biopsia muscular a tres voluntarios no alcohólicos y bien alimentados tras treinta días de consumir alcohol. El estudio histológico de las biopsias es normal, sin embargo no ocurre lo mismo al estudiar los especímenes al microscopio electrónico.

MAIER (74), en un trabajo experimental con ratas, encuentra hacia la 36ª semana de administrar alcohol únicamente un aumento de los núcleos de las fibras. El estudio histoquímico de todos los especímenes es referido como normal.

En el trabajo más moderno realizado, RUBIN (78), en 1979, encuentra en las biopsias de sus voluntarios no alcohólicos bien ali

mentado necrosis de miofibrillas, fenómenos inflamatorios agudos y/o crónicos, y fibrosis intersticial. Al igual que en un trabajo anterior (61), los hallazgos al microscopio electrónico son mucho más manifiestos. Todo ello contrasta con el trabajo experimental de JORDO et al. (68) al referir la ausencia de cambios histopatológicos en los riñones y páncreas de estas ratas.

4.4.5. Ultraestructural.

Obviamente no son muchos los estudios sistemáticos llevados a cabo con microscopía electrónica de la miopatía alcohólica. RUBIN, ya en 1976 (9), refiere sus observaciones en tres voluntarios no alcohólicos al mes de consumir alcohol, hallando:

- Edema intracelular
- Mitocondrias irregulares y más grandes de lo normal
- Lípidos y glucógeno en los espacios intermiofibrilares
- Dilatación del retículo sarcoplásmico con pequeñas partículas osmofílicas.

Este mismo autor, con SONG (61, 105), en 1972 describe prácticamente los mismos hallazgos en voluntarios no alcohólicos. Hay que resaltar que en este trabajo refiere los hallazgos al microscopio óptico, los cuales no muestran patología alguna.

De nuevo RUBIN, en 1979 (78) encuentra en voluntarios no alcohólicos bien alimentados edema intracelular, gotas de grasa, aumento del contenido en glucógeno y mitocondrias anormales. PRAGAD et al. (75) en 1974 describen los hallazgos al microscopio electrónico de un caso de miopatía alcohólica aguda pseudotromboflebítica, encontrando atrofia y balonamiento de las fibras, y curiosamente disminución del número de mitocondrias pero conservando una morfo-

logía normal.

PERKOFF (39) en 1971, describe los hallazgos al microscopio electrónico de la forma subclínica y aguda de miopatía alcohólica, así en la forma subclínica:

- Aumento de la cantidad de glucógeno y de los ribosomas
- Alteraciones muy variables del sarcolema
- Alteración de las crestas mitocondriales distribuída de forma totalmente al azar
- Alteración de la estriación de las miofibrillas

En la forma aguda:

- Aumento del tejido fibroso y de la grasa
- Alteración del tamaño de las fibras
- Aparición de hileras de núcleos
- Células con pocas organelas o con muy pocas mitocondrias
- Miofibrillas fragmentadas

CHUI (42), en el caso de miopatía alcohólica subclínica con agregados subsarcolémicos, al estudiar al microscopio electrónico, observa que estos agregados son estructuras tubulares, paralelas, oblicuas o perpendiculares al eje longitudinal de la fibra, que se hallaban incluso a cientos y entre los que existía glucógeno.

En los cortes transversales de estos túbulos, se observaron otros túbulos, y en su luz un material electrónicamente denso. En la biopsia que practica al cabo de una semana al paciente, han desaparecido los mencionados túbulos.

4.4.6. Actividad enzimática intracelular y contenido en iones.

En 1974 SUOMINEN et al. (46), analizan la actividad enzimá-

tica y la concentración de glucógeno en el músculo de alcohólicos voluntarios, encontrando que las actividades CPK, LDH y otras y enzimas están bajas sólo uno o dos días al dejar de beber, y que estas actividades retornan a valores normales a la semana. Respecto a la concentración de glucógeno, observa que los alcohólicos - gastan más glucógeno al hacer el mismo ejercicio que un grupo control.

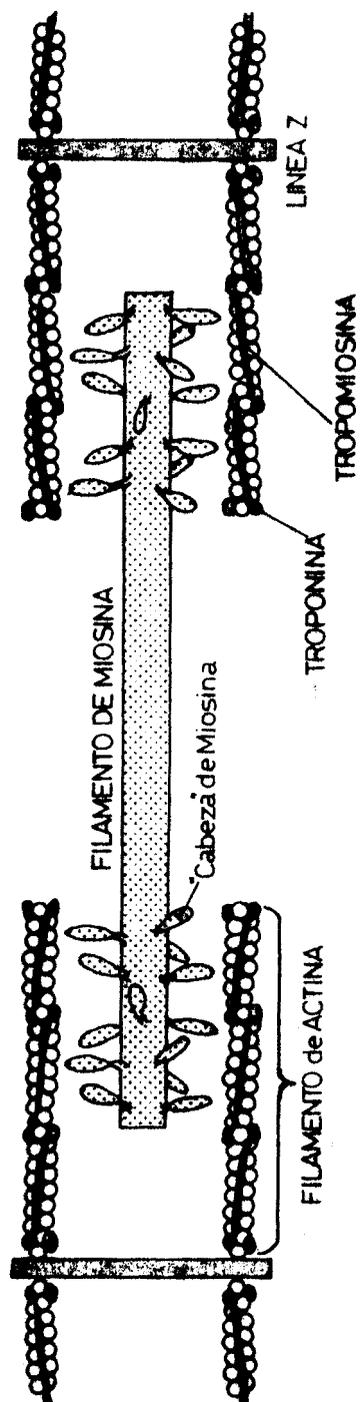
En 1975, KIESSLING et al. (45) analizan distintas actividades enzimáticas en once pacientes alcohólicos y en diez controles mediante biopsia muscular con aguja de Bergström (12, 13, 14). Valora el contenido de ATP, Creatina, Glucógeno, las actividades ATP-ASA, NADH, TPP (Triosafosfatodeshidrogenasa), LDH y Citocromo-Oxidasa y el volumen de grasa, volumen mitocondrial, de las fibrillas, y el volumen extrafibrilar. El grupo de alcohólicos tiene, con diferencia al grupo de no-alcohólicos, una disminución del volumen de las mitocondrias con la disminución correspondiente de la actividad Citocromo-oxidasa y una disminución de la actividad TDP y LDH.

KNOCHEL (59), en 1976 refiere la composición iónica de los - músculos de trece pacientes con miopatía alcohólica (biopsia por aguja), y encuentra que nueve de trece enfermos presentan una disminución de fósforo, trece de trece una disminución de calcio, ocho de trece, una disminución de magnesio y ocho de trece, una disminución de potasio, sin que de ello saque mayores conclusiones. En 1975 KIESSLING et al. (67) demuestran que los músculos de los alcohólicos crónicos tienen un volumen mitocondrial menor y las fibras "blancas" tienen asimismo un tamaño menor.

4.4.7. Funcional o "Dinámica". Interacción actina-miosina.

En 1950 pudo demostrarse que la contracción del músculo se lleva a cabo mediante el deslizamiento de los filamentos de actina y miosina unos sobre otros. El proceso es dependiente del ATP y está controlado por la presencia o ausencia de iones de calcio y de magnesio. En presencia de calcio, el ATP provoca formación y disociación cíclica de puentes entre los filamentos de actina y miosina, de tal modo que los mencionados filamentos se van deslizando como por la acción de un trinquete (figura 5). Los filamentos de actina tienen una polaridad específica y surgen perpendicularmente de las líneas Z o zonas de unión, de modo que los filamentos de lados -- opuestos tienen polaridad contraria. Los filamentos de miosina son bipolares, con unas "cabezas globulares" que se proyectan en cada uno de sus extremos. Estas cabezas forman puentes cruzados con los filamentos de actina. Existen dos proteínas reguladoras asociadas a la actina, que son la tropomiosina y la troponina, las cuales -- permiten la interacción de los filamentos de actina con las cabezas de miosina, pero tan sólo en presencia de iones-calcio (81) y magnesio (78).

Por métodos turbidimétricos, es posible medir "in vitro" la capacidad intrínseca de las proteínas contráctiles para iniciar la contracción. Es el estudio de la denominada "contracción sin arquitectura", que si bien no es idéntica a la contracción "in vivo", - refleja fielmente la interacción proteica. La adición de ATP a -- una solución de actomiosina, disocia el complejo y por tanto la -- turbidez de la solución disminuye. A continuación se produce la - reasociación actina-miosina y por ende, la turbidez causada por la



Sarcómero de una fibra muscular. Interacción Actina-Miosina.

superprecipitación aumenta. Se ha observado que tanto el alcohol - como el acetaldehído, a concentraciones fácilmente detectables en pacientes alcohólicos, inhiben la asociación de actina y miosina - probablemente por la inhibición del transporte de calcio a la troponina (78, 122).

4.4.8. Patogenia de la lesión muscular inducida por el consumo de alcohol.

HED et al. (1) afirman que la patogenia del daño muscular producido por el consumo de alcohol, es la misma en el músculo que en el hígado. En uno de sus primeros trabajos, PERKOFF et al. (4) -- aventuran la posibilidad de que el alcohol o uno de sus metabolitos altere la permeabilidad de la membrana muscular liberando enzimas. LAFAIR et al. (5), proponen incluso que el alcohol tendría -- una toxicidad muscular idéntica a la toxina tetánica (88). De acuerdo con PERKOFF (4) y otros autores (89, 90), admiten que el alcohol altera la permeabilidad de la membrana de la célula muscular - permitiendo la salida de enzimas.

RUBIN et al. en 1976 (9), creen que la patogenia de la lesión muscular depende de la alteración de las mitocondrias por la disminución de su actividad oxidativa. Está demostrado por técnicas de superprecipitación que el Etanol y el Acetaldehído por un lado, disminuyen la fuerza de contractilidad y la respuesta al ADP, es decir, dificultan la unión actina-miosina, y, por otro lado, alteran la capacidad de transporte de calcio de la membrana del retículo sarcoplásmico.

LIEBER (10), al estudiar el daño tisular del alcohol en hígado y otros tejidos, sugiere que la afectación muscular es parale-

la a la hepática. Afirma que no hay fenómenos de malnutrición asociados sino que el propio etanol o acetaldehído son quienes provocan que se deposite grasa en el hígado.

PERKOFF et al. (15, 34), sugieren que la patogenia de la miopatía alcohólica es similar a la de la enfermedad de MC ARDLE (déficit de fosforilasa), pero reversible. Algo similar ocurre con el trabajo de PEARSON en 1961 (22), comparando el caso que él refiere de enfermedad MC ARDLE con la miopatía alcohólica. Varios autores (23, 40, 44), suponen que la patogenia de la miopatía reside en el aumento de la permeabilidad de membrana, o sea por lesión celular directa.

En una revisión de varios autores, en 1977 (28), se sugiere que la patogenia de la miopatía alcohólica reside en varios puntos:

- Inhibición de enzimas glucolíticos por el alcohol o por alguno de sus metabolitos
- Interferencia en el metabolismo de la mioglobina. Hipótesis apoyada asimismo por VALAITIS et al. (24).
- Acción directa tóxica sobre la membrana o sobre las mitocondrias de la fibra muscular.

ALEXANDER (31), al estudiar la miocardiopatía alcohólica, - afirma que el miocardio no puede metabolizar el alcohol (ya que carece de enzima alcoholdehidrogenasa).

Otro autor (100), demuestra que se altera la contractilidad miocárdica al perfundir el corazón con acetaldehído, pero no ocurre lo mismo al perfundirlo con alcohol. Otros autores (97, 98, 99), se han ocupado asimismo del problema de la miocardiopatía que desarrollan los enfermos alcohólicos, proponiendo distintas patogenias.

PERKOFF, en su revisión de 1971 (39) únicamente propone en la patogenia de la miopatía alcohólica hasta qué punto está involucrada la isquemia, los trastornos nutricionales, las alteraciones del potasio o del magnesio, la alteración del metabolismo de los hidratos de carbono, o la alteración de la permeabilidad de la membrana.

LYNCH (43), aventura la hipótesis de que el daño producido por el alcohol es similar en el músculo esquelético y en el miocardio, intentando atribuir todo a un hiperaldosteronismo que acompaña a la intoxicación crónica de alcohol.

SENEVIRATNE (48), defiende la hipótesis de que es el acetaldehído quien inhibe la fosforilación, comprometiendo la síntesis de proteínas miocárdicas (113). Esta teoría está apoyada por los estudios experimentales de otros autores (107).

WALSH y CONOMY (52), proponen, apoyados por otros investigadores, que la patogenia del daño muscular alcohólico, reside en el efecto del alcohol sobre las mitocondrias (110, 111). Propone asimismo que el acetaldehído inhibe la síntesis de proteínas miocárdicas (112, 113).

CHUI L.A et al. (50) demuestran que el etanol disminuye la producción de ac. láctico por parte del músculo en ejercicio en pacientes normales.

RUBINSTEIN et al. (54) proponen como entidad clínica la denominada miopatía alcohólica hipokaliémica, intentando al igual que otros autores (53, 56, 80, 115, 116, 117, 118, 119) dar una preponderancia notable al déficit de este ión en la patogenia de la miopatía alcohólica. Uno de los pacientes estudiados por estos autores presentaba además hipo Mg, sin embargo no se ha

demostrado que esta eventualidad condicione miopatía alguna (108, 114).

ROSSOUW et al. (58) proponen que el origen de la miopatía alcohólica tal vez sea neuropático, lo mismo que otros autores (85) quienes demuestran que 8 de sus 11 alcohólicos sin clínica muscular presentaban atrofia muscular por grupos, típica de denervación. Aún a pesar de ello 2 de 11 pacientes presentaban atrofia selectiva de las fibras tipo 2, lo cual iría en contra de la etiología puramente neuropática. Oh (60) propone que el sd. muscular proximal es por miopatía primaria, mientras que la miopatía distal coexiste con la neuropatía. PUSZKIN y RUBIN en 1975 (69) proponen un carácter más funcional para explicar la patogenia de la miopatía alcohólica, afirmando que el etanol y el acetaldehído inhiben la acción del ADP, que es quien en definitiva modula la unión actina-miosina.

MAYER (74) en 1973 demuestra experimentalmente que en ratas - con consumo prolongado de alcohol se alteran los potenciales de membrana y ello conlleva alteraciones ultraestructurales (61), pero - que no son suficientes para justificar la existencia de mio o neuropatía. RUBIN en 1979 (78) es quien por fin declina toda responsabilidad del daño muscular producido por el alcohol en el acetaldehído. Afirma que es este metabolito del alcohol quien

- deprime la contractilidad del miocardio
- disminuye la actividad de las enzimas oxidativos en las mitocondrias
- altera el transporte de calcio en el retículo sarcoplásmico

Varios autores (80) por fin, admiten que la patogenia del daño muscular vendría dada por alteraciones de la permeabilidad de

la membrana celular, invocando como factores que además pudieran intervenir:

- alteraciones electrolíticas
- déficits nutritivos
- toxinas (barbitúricos)
- déficit de actividad fosforilásica
- isquemia

En el II Congreso Mundial de Psiquiatría biológica (79) se introdujo el concepto de la disminución del protector fisiológico de los grupos SH de las proteínas (glutathion reducido) en ratas a las que se ha inducido un hábito alcohólico. Al disminuir la cantidad de glutathion reducido pueden alterarse toda una serie de propiedades de numerosas estructuras biológicas como por ejemplo la permeabilidad de las membranas, teoría ya sustentada por otros autores (4, 23, 39, 40, 44).

4.5. Interrelación entre la miopatía alcohólica y otros órganos y sistemas

HED (1) en su serie de 12 casos de alcohólicos crónicos refiere únicamente la coexistencia de taquicardia al hacer alusión al corazón y de degeneración grasa o cirrosis hepática al hacer alusión al hígado. Piensa además que es difícil evaluar el componente carencial que pueden presentar sus pacientes alcohólicos a la hora de evaluar las lesiones.

EKBOM (2) encuentra una incidencia muy elevada de hepatopatía alcohólica en los 16 casos estudiados, ya que 15 de ellos presentaban cirrosis hepática o degeneración grasa del hígado. PERKOFF en 1967 (4) en su serie de 12 enfermos encuentra coexisten--

cia de cirrosis hepática. En el trabajo de STAHL et al. (62) se menciona la coexistencia de neuro y miopatía sin comentar porcentajes. Estos autores como HAFERKAMP (65) y POSOKHOV (64) estudian las complicaciones neurológicas del alcoholismo crónico, indicando únicamente una relación positiva entre la cronicidad del alcoholismo y las complicaciones neurológicas periféricas (el 25% de los 500 pacientes las presentan) sin hacer alusión a la miopatía alcohólica. DE MAIO et al. (72) estudian la polineuropatía de los alcohólicos por otra parte gastrectomizados. Tampoco hacen alusión a la coexistencia miopática.

En el clásico trabajo de KLINKERFUS et al. (6) de sus 12 enfermos con miopatía alcohólica, en 4 refiere la coexistencia de polineuritis, en 3 la de encefalopatía de Wernicke y en 2 la de C. hepática. Es en este mismo trabajo donde por vez primera se considera seriamente el papel que pueda jugar en el desarrollo de miopatía la coexistencia de malnutrición. Por ello, el autor revisa la histología muscular de 35 casos de malnutrición bien documentada, hallando como únicas diferencias que en la miopatía alcohólica pura hay variación en cuanto a la atrofia de las fibras, mientras que en la miopatía por malnutrición esta atrofia es más uniforme. Asimismo, en la miopatía alcohólica frecuentemente hay degeneración grasa notable, mientras que en la carencial usualmente hay poca grasa. VALAITIS et al. (24) cuando estudian sus 2 casos de miopatía alcohólica aguda con mioglobinuria, hallan que sus pacientes presentaban además cirrosis hepática, encontrando asimismo depósitos tubulares de mioglobina en la biopsia renal. Otros autores han insistido también en las mioglobinurias asociadas a alcoholis-

mo (30, 94, 95, 96). En otro cuadro de rabdomiolisis (43), LYNCH et al. encuentran la coexistencia de cardiomiopatía y cirrosis hepática. ETTINGER et al. (41) cuando estudian perros alcohólicos comprueban alteraciones electrocardiográficas (QRS alargado), en relación directa a la duración del alcoholismo. Sólo detectan estos autores transtornos de la conducción intraventricular, sugiriendo además - que el efecto tóxico parece ser acumulativo. SENEVIRATNE(48) en 3 de sus 5 alcohólicos crónicos con intoxicación aguda detecta insuficiencia cardíaca de aparición aguda. Otros autores (36, 37) se han ocupado de estudiar la afectación cardíaca en alcohólicos crónicos,prestando poco interés a la coexistencia de afectación de la musculatura esquelética.

ROSSOUW et al. (58) refieren que sus 13 pacientes con miopatía alcohólica crónica presentaban clínicamente polineuritis, detectando en algunos además encefalopatía de Wernicke y cirrosis hepática. MAYER et al. (74) al analizar 16 animales a los que indujeron alcoholismo, estudian únicamente la coexistencia de polineuritis, definiendo los cambios que encuentra en el alcoholismo agudo (disminución de la velocidad de conducción nerviosa) con desmielinización segmentaria y degeneración axonal en la histología. En el alcoholismo agudo no encuentran tales transtornos de la conducción. PRASAD et al. (75) cuando refieren un caso de miopatía alcohólica pseudotromboflebítica coexistiendo con cardiomiopatía señalan la rareza de tal asociación, ya que sólo han sido reportados tres casos (106, 121).

A la luz de esta revisión, se desprende que los distintos autores se limitan a comentar los grandes síndromes en relación al alcohol que presentaban sus enfermos, es decir, si el daño muscu-

lar coexistía con cirrosis hepática, con polineuritis alcohólica, con encefalopatía de Wernicke, etc., pero, en ningún trabajo de los revisados se analizan de forma sistemática las alteraciones que coexistían con la miopatía alcohólica. Las series cortas y la diversidad de criterios hacen a nuestro entender que el porcentaje de asociación de miopatía a otras patologías en relación al alcohol sean tan variables.

De la bibliografía revisada se desprende que el abuso crónico de alcohol conduce a una hepatopatía, ya sea manifestada en forma de acúmulo de grasa, de hepatitis alcohólica o de cirrosis. Se ha demostrado además que la "protección" del hígado que tendría una dieta adecuada frente a la noxa que supone el alcohol es inexistente, o como afirman Rubin y Lieber "los buenos tiempos ya pasaron" (123). Estos mismos autores inducen depósitos de grasa en animales de forma experimental (124), en alcohólicos desintoxicados con nueva ingesta alcohólica (125) y en voluntarios sanos con aporte aumentado de alcohol (126), e incluso en voluntarios no alcohólicos, con excesiva ingesta de alcohol y todo tipo de suplementos vitamínicos y dietéticos. La lesión elemental que en el hígado produce el alcohol parece radicar en un aumento del tamaño de las mitocondrias por lesión de la membrana de las mismas, y en una dilatación del retículo sarco plásmico. A nivel funcional parece que ello condiciona una disminución de la actividad de la succínico-deshidrogenasa y de las citocromooxidasas.

El hallazgo de estas anomalías mitocondriales y del retículo sarcoplásmico en la miopatía alcohólica es lo que ha hecho suponer a algunos autores (9, 10), que el daño producido en el tejido muscular y en el hepático por el alcohol tendrían una patogenia co

mún. Como técnica de "screening" son varios los autores que han propuesto la determinación de la gamma glutamiltranspeptidasa como marcador biológico, ya no de la existencia de hepatopatía crónica alcohólica, sino de alcoholismo. (76,77).

En el aspecto hematológico, las anomalías más comúnmente descritas asociadas al alcoholismo son la macrocitosis con o sin neutrola megaloblástica, anomalías morfológicas como la presencia de dianocitos, acantocitos o estomatocitos (49) y anemias hemolíticas habitualmente en el contexto del Síndrome de Zieve (127). La carencia de hierro y la anemia sideroblástica son más excepcionales. En la serie blanca es bien conocida la neutropenia de los alcohólicos así como el déficit funcional de sus granulocitos. De igual modo, el alcohol, y al parecer por efecto tóxico directo sobre los megacariocitos es capaz de originar una trombopenia aguda (128, 129). Al igual que sucede con la enzima gamma GT, algunos autores han propuesto la medición del VCM como excelente marcador hematológico de alcoholismo (76).

V. MATERIAL Y METODO

Se han estudiado un total de 60 enfermos, que ingresaron consecutivamente en el Servicio de Medicina Interna General, Clínica Médica-C de la 2ª Cátedra de Patología y Clínica Médica del Hospital Clínico y Provincial de Barcelona. Este Servicio consta de 25 camas, 19 de ellas destinadas a varones y seis a hembras. El estudio fué llevado a cabo desde Enero de 1979 hasta Diciembre de 1981, ingresando un total de 2058 pacientes, de los cuales 86 fueron diagnosticados de alcoholismo crónico, y 60 de ellos incluidos en protocolo de estudio.

5.1. Criterio de selección de enfermos:

5.1.1. Reunir uno o más criterios mayores, o bien tres o más criterios menores de los publicados en el "Criteria Committee of the National Council on Alcoholism (1972)" (86) para calificar a un sujeto como alcohólico. Estos criterios y su valoración quedan reflejados en la tabla I. Los criterios están clasificados en mayores y menores teniendo además un valor diagnóstico de 1 a 3 en el sentido de que el valor 1 es clásico, obligatorio y definido pudiendo diagnosticarse al paciente que lo cumpla de alcohólico; el valor 2 es indicativo, frecuente o de probable alcoholismo y el valor 3 es sólo incidental, potencial o de posible alcoholismo.

De modo arbitrario, y como criterio aparte, se exigió el no haber interrumpido la ingesta de alcohol en los últimos 6 meses. Los datos referentes al tipo de bebida alcohólica consumida y su cronicidad fueron obtenidos del propio paciente, cotejándolos con los familiares del mismo. El entrevistador que recogía los datos -

TABLA I.- CRITERIA COMMITTEE OF THE NATIONAL COUNCIL ON ALCOHOLISM (1972)

1.- CRITERIOS MAYORES

VALOR DIAGNOSTICO

Parte I. Fisiológicos y Clínicos

A.- Dependencia fisiológica: Manifestada por la evidencia de Sd. de abstinencia al interrumpir o disminuir la ingesta de alcohol.	
- Temblor grosero (diferenciar de otras causas)	1
- Alucinosis (diferenciar de esquizofrenia)	1
- Convulsiones de la abstinencia	1
- Delirium tremens	1
Evidencia de tolerancia a los afectos del alcohol	
- Alcoholemia de más 150 mg. sin evidencia de intoxicación	1
- Consumo de 900 cc. de whisky o cantidad equivalente diaria de vino o cerveza	1
- Períodos de "ausencias" alcohólicas	2
B. Clínicos : Grandes síndromes asociados al alcoholismo	
- Degeneración grasa hepática en ausencia de otra potencial causa	2
- "Hepatitis alcohólica	1
- Cirrosis de Laennec	2
- Pancreatitis en ausencia de litiasis vesicular	2

Parte I. Fisiológicos y Clínicos

VALOR DIAGNOSTICO

- Gas'ritis crónica 3
- Alt raciones hematológicas : anemia hipocroma, normocítica, macrocítica, hemolítica con estomatocitosis, con ácido fólico bajo 3
- Alt raciones de la coagulación : alargamiento tpo. de protrombina. Trombopenia 3
- Síndrome de Wernicke-Korsakoff 2
- Degeneración cerebelosa alcohólica 1
- Degeneración cerebral en ausencia de enf. de Alzheimer o arteriosclerosis 2
- Mielinolisis central pontina 2
- Enfermedad de Marchiafava-Bignami 2
- Neuropatía periférica 2
- Ambliopía tóxica 3
- Miopatía alcohólica 2
- Beri beri 3
- Pelagra 3

Parte II. Psicológicos, de conducta y de aptitudes

- Continuar bebiendo a pesar de contraindicación médica formal, conocida por el paciente 1
- Continuar bebiendo a pesar de problemas sociales graves en relación al alcohol 1

Parte II. Psicológicos, de conducta y de aptitudes

VALOR DIAGNOSTICO

- Queja del propio paciente de pérdida del control de consumo de alcohol

2

2.- CRITERIOS MENORES

Parte I. Fisiológicos y Clínicos

- Aliento alcohólico durante el examen médico
- Facies alcohólica
- Congestión vascular de la cara
- Ambliopía tóxica
- Aumento en la incidencia de infecciones
- Arritmias cardíacas
- Neuropatía periférica
- Taquicardia
- Enrojecimiento facial
- Diaforesis nocturna
- Equimosis en brazos, piernas o tórax
- Quemaduras de cigarrillos en manos o tórax
- Hiperreflexia, o en grandes alcohólicos hiporeflexia mantenida
- Disminución de la tolerancia al alcohol
- Alcoholemia superior a 300 mg/100ml. en un momento determinado
- Alcoholemia superior a 100mg./100ml. en examen rutinario
- Hipoglicemia

2

2

2

3

3

3

2

3

3

3

3

3

3

3

1

1

3

Parte I. Fisiológicos y Clínicos

VALOR DIAGNOSTICO

- Alcalosis hipoclorémica	3
- Descenso del Mg sérico	2
- Aumento del ácido láctico	3
- Elevación transitoria del ac. úric	3
- Hipopotasemia	3
- Aumento SGOT	3
- Aumento SGPT	2
- Retención aumentada de la BSP	2
- Elevación de bilirrubina	2
- Aumento del urobilinógeno urinario	2
- Inversión del cociente A/Glob. sérico	2
- Anemia hipocroma, normocroma, mecrocítica, hemolítica con estomatocitosis, ac. fóllico bajo	3
- Transtornos de coagulación, alargamiento del tiempo de protrombina. Trombopenia	3
- Transtornos ECG : Arritmias, taquicardia, ondas T melladas o hendidas, fibrilación auricular, latidos ventriculares prematuros, anomalías de la onda P	2
- Anomalías EEG : Aumento o descenso de la fase REM del sueño	3
- Respuesta inmunológica disminuida	3

Part II. Psicológicos, de conducta y de aptitudes

VALOR DIAGNOSTICO

- "Deglución" del alcohol 3
- Beber por la mañana 2
- Repetidos intentos de abstinencia 2
- Uso indiscriminado del alcohol 1
- Degradado social o nivel equivalente 2
- Excusas médicas para faltar al trabajo 2
- Preferencia de un determinado tipo de bebida 2
- Preferencia por determinados amigos, bares y tabernas 2
- Pérdida de interés por toda actividad no relacionada con la bebida 2
- Elegir empleos que faciliten la posibilidad de beber 3
- Frecuentes accidentes de tráfico 3
- Historia de familiares bajo tratamiento psiquiátrico, problemas de conducta y escolares en los niños 3
- Frecuentes cambios de residencia por razones poco claras 3
- Llamadas telefónicas inadecuadas en cuanto a tiempo, distancia, persona o motivo 2
- Explosiones de rabia o gestos suicidas mientras beben 2
- Daño cromosómico debido al alcoholismo 3
- Al hablar libremente, hacer frecuentes referencias a bebidas alcohólicas, gente que bebe, o admite beber más de lo que se le suponía 2

Parte II. Psicológicos. de conducta y de aptitudes

VALOR DIAGNOSTICO

- Beber para aliviar angustia, insomnio, fatiga, depresión o problemas sociales 2
- Sintomatología psicológica consistente con daño cerebral orgánico permanente 2
- Cambios inexplicables en las relaciones sociales, familiares y laborales 3
- Quejas del cónyuge sobre la conducta del bebedor 2
- Rupturas familiares, separaciones, divorcios, etc. 3
- Pérdida del trabajo o cambios frecuentes del mismo 3
- Actitudes paranoicas, de resentimiento, celos 3
- Síntomas de depresión (aislamiento, llanto, ideas de suicidio) 3
- Sentimientos de que está perdiendo su entendimiento 2

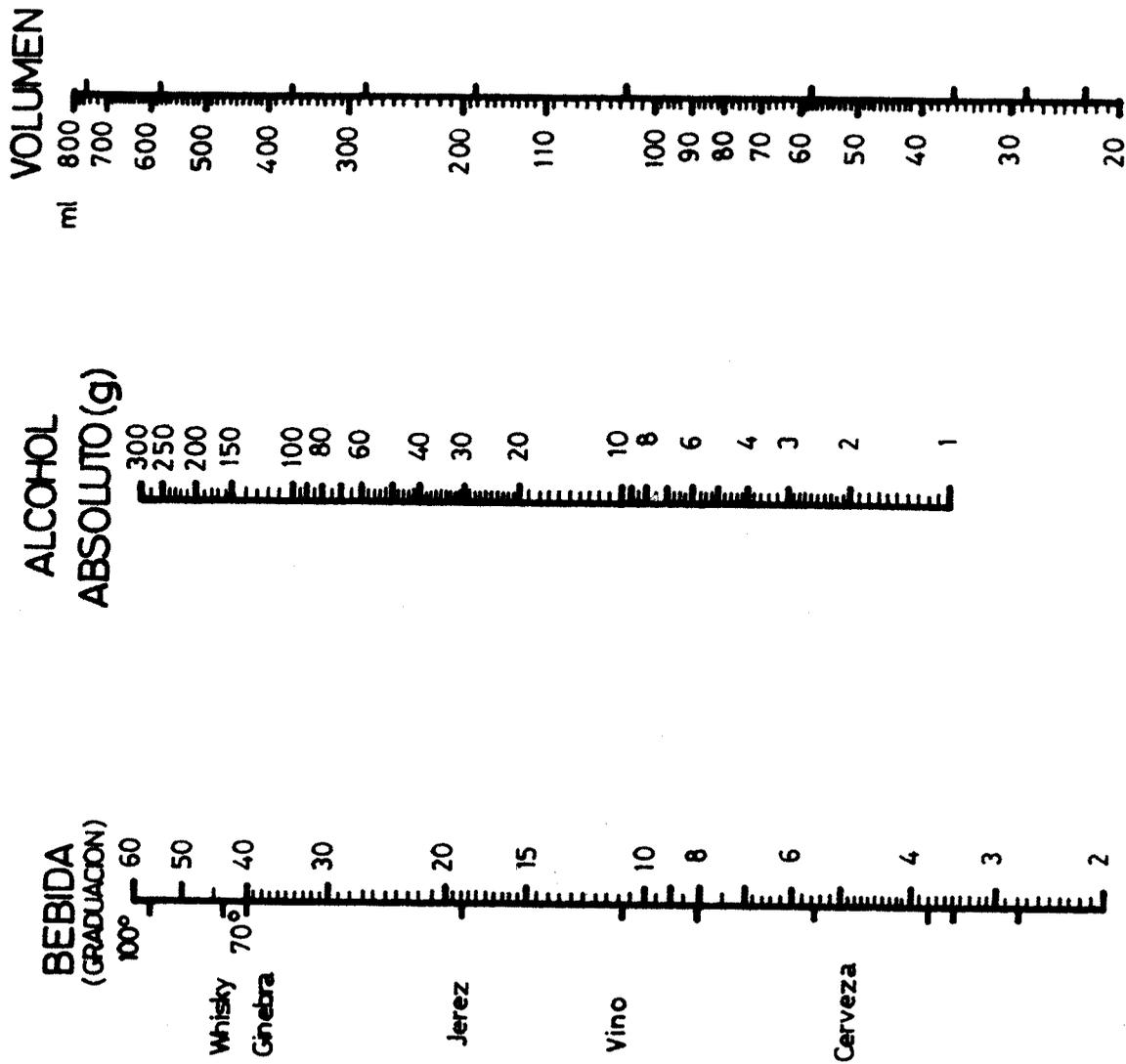


Fig.6

era siempre la misma persona, en este caso el autor del presente - trabajo, siendo a la vez uno de los médicos encargados del cuidado de los enfermos. La traducción del tipo de bebida alcohólica consumida, expresada en gramos de alcohol puro, se hizo conociendo el - grado alcohólico de cada bebida (Fig. 6), el nº de cc. ingeridos y, teniendo en cuenta que la densidad del alcohol es de 0,80, según la fórmula:

$$\text{n}^\circ \text{ grs. de alcohol} = \frac{\text{graduación} \times \text{n}^\circ \text{ cc.} \times 0,80}{100}$$

En la misma fig. 6 puede obtenerse el valor del alcohol consumido en gramos por la intersección de la regla central al unir los puntos que reflejan el nº de cc. y la graduación de la bebida alcohólica.

5.1.2. Edad comprendida entre 20 y 60 años. El límite inferior fué marcado en 20 años ya que raramente existe un hábito alcohólico crónico en edades inferiores. El límite superior se fijó en 60 años ya que es bien conocido que a esta edad los cambios que pueden encontrarse en una biopsia muscular pueden ser debidos, únicamente, a un proceso involutivo.

5.1.3. Ausencia de historia familiar o personal patológica de cualquier tipo de distrofia muscular.

5.1.4. Ausencia de enfermedad en la que exista miopatía conocida (hipercorticismo, enf. de Addison, neoplasias, etc.) Significó la inmediata salida de protocolo de estudio el hecho de que un enfermo fuera diagnosticado, tras su estancia hospitalaria, de cualquiera de las enfermedades en las que se ha descrito una miopatía asociada. (7)

5.1.5. Ausencia de cualquier alteración clínico-biológica que pudiera comportar algún riesgo para el paciente a la hora de llevar a cabo las exploraciones pretendidas.

5.1.6. Consentimiento, por parte de los enfermos, sobre las exploraciones a que serían sometidos tras una detallada información sobre las mismas.

5.2. EXPLORACION FISICA

El mismo día de ingreso del enfermo, se realizó una exploración física dirigida a valorar específicamente el sistema muscular y nervioso periférico. Así se valoró de cada grupo muscular la existencia de atrofia, de dolor en reposo o provocado por la compresión, existencia de edema muscular, déficit activo, existencia de fasciculaciones o mioquimias, así como la existencia de fatigabilidad. Cada uno de los apartados era valorado como presente o inexistente, sin perfilar el grado de afectación.

Por lo que hace referencia al sistema nervioso, se exploraban los reflejos osteo-tendinosos, la sensibilidad profunda, la táctil y la dolorosa, los pares craneales, así como la existencia de síndrome cerebeloso y de cualquier encefalopatía relacionable con el consumo de alcohol. Al igual que en el apartado anterior, se reflejaba como positiva o negativa la existencia de cualquier de estas alteraciones.

5.3. DETERMINACIONES ANALITICAS Y COMPLEMENTARIAS

5.3.1. Enzimas musculares

Al día siguiente de su ingreso, se determinó en el suero de

todos los pacientes, las enzimas SGOT, Aldolasa, CPK y LDH, según las técnicas convencionales usadas en nuestro laboratorio. Los valores normales de cada uno de estos parámetros queda recogido en la tabla nº II. Cuando cualquiera de estos análisis ofrecía valores superiores a la normalidad, las determinaciones eran monitorizadas - repitiéndose cada dos días, a efectos de valorar la evolución de las mismas.

5.3.2. Pruebas de funcionalismo hepático

Se determinaron, asimismo, en todos los pacientes las pruebas analíticas hepáticas rutinarias, que incluyen SGOT, SGPT, Gamma-GT, Fosfatasa Alcalinas, Bilirrubinemia directa y total, proteinograma electroforético, e índice de protrombina. En los casos en que esta biología hepática estaba alterada significativamente, y no existía contraindicación alguna, se practicó biopsia hepática, con laparoscopia o a ciegas según las condiciones del paciente.

5.3.3. Estudio hematológico

Se determinó, también, en todos los enfermos un estudio hematológico que incluía: recuento de hematíes, valor de hemoglobina, valor hematocrito, VCM, HCM, y CCMH, así como recuento leucocitario (contador electrónico Coulter-S). Se dosificó, además, el ácido fólico sérico y el intra-eritrocitario, así como el valor de la Vit. B₁₂ sérica y la CCB₁₂ (isótopos). En todos los pacientes se practicó, asimismo, mielograma con estudio del hierro medular, el 1º estudiado por tinción convencional con MAY-GRUNWALD-GIEMSA, y el 2º con la tinción de PERLS.

TABLA II. VALORES NORMALES DE LOS PARAMETROS BIOLOGICOS ANALIZADOS

SGOT = 5 - 35 mU/ml

Aldolasa = 0 - 3'1 mU/ml

LDH = hasta 450 mU/ml

gamma GT = 5 - 25 mU/ml

VCM = 83 - 99 fl (87 ± 5) .(*)

HCM = 26 - 33 pg

Ac. fólico sérico = (3 - 12 ng./ml.)

Ac. fólico intraeritrocitario = (300 - 1200 ng./ml.)

Vit. B 12 sérica = (200 - 1000 pgr./ml.)

(*) Tal como se comenta en la discusión se han tomado unos y otros valores del VCM

5.4. EXPLORACION ELECTROFISIOLOGICA

5.4.1. EMG

Tras ser valorados clínicamente, los pacientes eran evaluados electrofisiológicamente. Se escogió para estudio electromiográfico el músculo recto anterior del cuádriceps crural, en el que se realizaron detecciones en reposo, a la contracción moderada y a la contracción máxima. El aislamiento de potenciales de unidad motora, - permitía analizar su morfología, duración y amplitud. El estudio se realizó mediante electrodo de aguja bipolar, monofilar, del tipo - coaxial de Bronck, conectado a un aparato de electromiografía Madelec de dos canales, modelo MS-6, de registro inmediato a base de papel fotosensible. El electrodo de detección se introducía en distintas direcciones y profundidades (un mínimo de 10 patrones de contración voluntaria se han visualizado en cada paciente). Todos los exámenes fueron realizados por el Dr. J. Valls con la colaboración del autor de la tesis.

Como criterios de existencia de lesiones miógenas se han valorado los siguientes datos: (132)

- 1) Presencia de elementos breves (duración menor de 4 seg.) en la contracción moderada o en el aislamiento de potenciales.
- 2) Alteraciones de la morfología de los potenciales unitarios e - irregularidades de la configuración de los agrupamientos en las fases de contracción voluntaria moderada o máxima.
- 3) Reducción de la amplitud media del patrón interferencial máximo.
- 4) Alteraciones de la relación máximo esfuerzo/patrón interferen--
cial.

Se admitió como sugestivo de miopatía la existencia de una cualquiera de las alteraciones descritas.

5.4.2. Estudio del SNP

Para el estudio de la neuropatía periférica, se incluía en protocolo el estudio de la musculatura distal de EEII (músculo pedio) y un cálculo de la velocidad de conducción del tronco nervioso del ciático poplíteo externo. Asimismo, se realizó la prueba de Hoffman para valorar el grado de afectación neuroperiférica. Se admitió que existía afectación neurológica periférica cuando la velocidad de conducción estaba disminuida al menos en un 20% de su valor normal (45m/seg para el ciático poplítico externo), (ver fig. 23), o cuando existían alteraciones notables en los potenciales evocados.

5.5. BIOPSIA MUSCULAR.-

5.5.1. Técnica

Tras la práctica del estudio electrofisiológico, se procedió a la biopsia muscular. Aunque hoy en día es bien conocida la técnica de biopsia por aguja (82, 92, 93), en todos los pacientes fue obtenida por procedimiento quirúrgico, por las ventajas que ésta presenta. Se decidió la práctica de la biopsia muscular tras el estudio electrofisiológico por si éste era muy expresivo en el sentido de evidenciar miopatía en un grupo muscular concreto. En caso positivo era biopsiado el músculo patológico, contralateral, en caso contrario, se procedía a la biopsia del músculo recto externo del cuádriceps crural. Todas las biopsias musculares fueron llevadas a cabo por el autor del presente trabajo. Para ello se utilizó material quirúrgico simple (hojas de bisturí, "mosquitos", separadores, sonda acanalada, tijeras, portaagujas, agujas de sutura atraumáticas, catgut, y seda negra 000). Las biopsias se realizaron en ambiente

no estéril. Tras proceder al rasurado de la zona y lavado con agua jabonosa, se desinfectaba la piel con una solución de mercurocromo. Se procedía a la anestesia de la zona, con scandicaína sin adrenalina, cuidando de no incidir en el tejido muscular, el cual podría sufrir cambios al inyectársele el anestésico local. Se procedía, a continuación, a practicar una incisión con hoja de bisturí en el sentido longitudinal de la pierna, de unos cuatro a cinco centímetros. Tras disección roma, se incidía en la fascia muscular, fácilmente identificable por su color gris perlado. De los fascículos musculares que quedaban expuestos, se obtenía un fragmento de unos dos centímetros de longitud y 0,5 centímetros de grosor. Tras una hemostasia cuidadosa, la fascia era suturada con catgut y la piel con seda negra 000. El paciente llevaba un apósito protector durante una semana, pasada la cual eran retirados los puntos.

5.5.2. Procesado de la biopsia muscular

El procesado íntegro de la biopsia fue llevado a cabo por el autor del trabajo.

La biopsia obtenida era lavada con suero fisiológico a temperatura ambiente para eliminar restos hemáticos. Inmediatamente era colocada en un hoyo, previamente practicado a un montículo de goma de tragacanto, a su vez montado sobre un pedazo circular de corcho. El conjunto de los tres elementos era sumergido en nitrógeno líquido para su congelación, durante dos a tres minutos. La pieza era, a continuación, numerada para su identificación y almacenada en congelador a menos 40°. Posteriormente se procedía a practicar cortes histológicos en un criotomo marca CRY-CUT a menos 20°, de un grosor aproximado de 5 a 10 micras. Tras el "pulido" de la pieza,

se obtenían un mínimo de cinco cortes histológicos sobre sendos portas destinados al estudio histológico e histoquímico.

5.5.2.1. Técnicas Histológicas.

Con las dos técnicas histológicas empleadas, se han podido de mostrar claramente la morfología de las fibras musculares, los elementos no contráctiles, como nervios, vasos sanguíneos, tejido adiposo y núcleos, así como estructuras anómalas en las fibras musculares como pueden ser los cuerpos nemalínicos.

5.5.2.1.1. Hematoxilina-Eosina.

Técnica.

- 1º Sumergir los portas en una solución de hematoxilina de Harris, previamente filtrada, durante 1 a 3 minutos.
- 2º Paso rápido por alcohol clorhídrico.
- 3º Lavar con agua destilada.
- 4º Sumergir en eosina durante un minuto.
- 5º Pasar los portas por alcoholes, 96º, 99º y absoluto (deshidratación).
- 6º Pasar por xilol.
- 7º Montar en DPX.

5.5.2.1.2. TRICROMICO DE GOMORI (MODIFICADO PARA TEJIDO CONGELADO)

- 1) Sumergir los portas en un recipiente con hematoxilina de Harris, previamente filtrada, durante 5 minutos exactos.
- 2) Lavar con agua corriente.
- 3) Sumergir en baño de agua bidestilada.
- 4) Sumergir en la solución de tricrómico de Gomori, previamente -

filtrada, durante 20 minutos. La solución de Gomori se prepara de la siguiente forma:

- Cromotropo 2R, 0,6 gr.
 - FAST GREEN FCF: 0,3 gr.
 - Acido fosfotúngstico: 0,6 gr.
 - Agua destilada: 100 c.c.
 - Ajustar a pH 3,4 con NAOH 1M
- 5) Bañar en agua bi-destilada.
 - 6) Pasar en alcoholes, 96%, 99%, y alcohol absoluto (deshidratación).
 - 7) Pasar por xilol.
 - 8) Montar en DPX.

5.5.2.2. Técnicas histoquímicas.

Las técnicas histoquímicas ofrecen notables ventajas sobre las técnicas histológicas convencionales, ya que permiten por una parte demostrar los tipos específicos de fibras, y por tanto la participación selectiva de un tipo de fibra en una enfermedad concreta. Por otra parte pueden demostrar la ausencia de un enzima particular, el exceso o déficit de un producto de depósito y, por fin, permiten apreciar distintos cambios estructurales que no serían aparentes en la histología convencional.

5.5.2.2.1. NADH - TR

En este trabajo se ha empleado la técnica histoquímica del NADH-TR como representante genuino de las enzimas oxidativas que intervienen en la cadena respiratoria del ciclo de Krebs. El principio básico de la técnica consiste en emplear una sal de tetrazo-

lio, soluble e incolora, que intercepte los electrones en algún punto de la cadena respiratoria, y sea reducida en un producto fuertemente coloreado e insoluble, el cual se depositará en el lugar de la actividad enzimática (fig. 7).

Medio de incubación:

- Tampón TRIS, 0,2 M, a pH 7,4. Esta solución se prepara:

0,303 gr. de Trishidroximetilaminometano.

29 cc. de agua destilada.

21 cc. de ácido hidroclicórico 0,1 M.

De esta solución se toman 50 ml.

- Nitro BT 50 mgr.

- DPNH 20 mgr.

Los portas son incubados en esta solución durante 20 a 30 minutos, a una temperatura de 37°. Transcurrido este tiempo, los cortes histológicos son lavados en agua destilada, y finalmente montados en glicerina-gelatina.

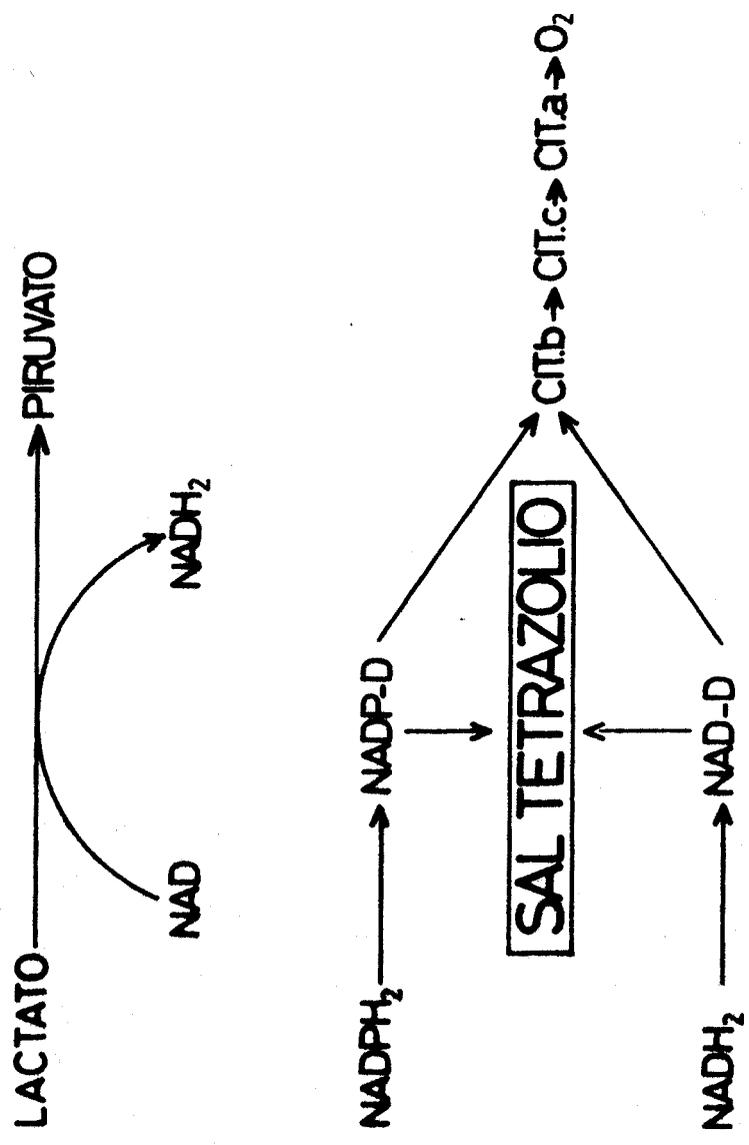
Las cantidades que se han indicado permitían seis reacciones simultáneas, de uso único.

Con esta reacción oxidativa se podían distinguir claramente las fibras tipo 1, de las tipo 2. Las fibras tipo 1, en esta tinción oxidativa, aparecen mucho más intensamente teñidas, denotando su gran capacidad oxidativa. Fisiológicamente, estas son las fibras denominadas lentas y con resistencia a la fatiga. Las fibras tipo 2 aparecen más claras, con menor capacidad oxidativa, y mayor actividad glucolítica: son las fibras rápidas y con menor resistencia a la fatiga. Con otros procedimientos pueden diferenciarse mejor los dos tipos principales de fibras musculares tal como queda rese

ñado en la tabla III.

TABLA III. Características distintivas entre fibras musculares tipo 1 y tipo 2 (19, 38, 131).

	<u>TIPO 1</u>	<u>TIPO 2</u>
Mitocondrias	Numerosas	Menor cantidad
Contenido de Mioglobina	Alto	Bajo
Capilaridad	Alta	Dispersa
Color de la fibra (HE)	Roja	Más clara
Contenido en glucógeno	Bajo	Alto
Actividad glicolítica	Baja	Alta
Actividad ATP - asa	Baja	Alta
Velocidad de contracción	Lenta	Rápida
Resistencia a fatiga	Alta	Baja



Técnicas Histoquímicas. Principio básico de las reacciones oxidativas.

5.5.2.2.2. ATP -asa (miosínica)

Esta reacción histoquímica depende de una serie compleja de interacciones bioquímicas hasta la formación del producto final. El corte histológico es incubado en una solución ajustada a pH 9.4 conteniendo ATP y calcio. La enzima ATP -asa libera el fragmento terminal del ATP, y gracias a la presencia de calcio en la solución, se forma fosfato cálcico, el cual en medio alcalino (pH 9.4) es insoluble y se deposita en el lugar de la reacción enzimática. El tejido es colocado a continuación en una solución de cloruro de Cobalto, donde éste último es sustituido por el calcio, formándose fosfato de cobalto. Enseguida el tejido es bañado en una solución de sulfuro amónico formándose sulfuro de cobalto, insoluble y de color negro que se deposita en el primitivo lugar donde tuvo lugar la reacción enzimática.

Como quiera que durante la reacción, la red intermiofibrilar se destruye, la actividad ATP -asa de esa reacción es fundamentalmente miosínica.

Si esta reacción es iniciada tras una preincubación de los cortes histológicos a pH 4.3 y pH 4.6 pueden ponerse de manifiesto otras variedades de fibras musculares, como las 2A, B y C.

En este trabajo, esta reacción solo se utilizó en algunos casos para complementar el estudio.

Técnica

Los portas con los cortes histológicos son incubados a temperatura ambiente durante 15 min. en una solución que contiene

- veronal sódico 0,1 M 2 cc.

- cloruro cálcico 0,18 M 2 cc. ajustado pH 9.4
- agua destilada 6 cc.

A continuación los portas son incubados durante 45 min. en la siguiente solución:

- veronal sódico 0,1 M 2 cc.
- cloruro cálcico 0,18 M 1 cc. ajustar pH 9.4
- agua destilada 7 cc.
- sal disódica de ATP 25 mg.

Los cortes son lavados tres veces en cloruro cálcico al 1%, hasta un total de 10 min. Después son introducidos en una solución de cloruro de cobalto durante 3 min. A continuación son lavados - 4-8 veces en veronal sódico 0,01 M. Tras lavado con agua durante un minuto, son colocados en sulfuro amónico durante 20-30 seg., para ser de nuevo lavados con agua. Tras la deshidratación con alcoholes, se aclaran con xilol y se montan en DPX.

Cuando se practican las preincubaciones, se procede del siguiente modo:

preincubación pH 4.3.

Incubar los portas con los cortes en la solución de 13 cc. de ácido acético M/5 13cc. y de acetato sódico M/5 7 cc. La incubación se hace a temperatura ambiente y durante 40 min.

preincubación pH 4.6.

Los portas son preincubados durante 40 min. en la solución formada por: 10 cc. de ácido acético M/5 10 cc. y acetato sódico M/5 - 10 cc.

Obviamente en cada preincubación el pH ha de ser ajustado a

4.3. y 4.6. respectivamente.

Todas las técnicas de laboratorio (histológicas e histoquímicas) fueron llevadas a cabo por el autor de la tesis. Las microfotografías fueron asimismo obtenidas por el mismo autor mediante un microscopio Reichert. Nr. 56366.

5.5.3. Valoración de los hallazgos histológicos e histoquímicos.

Con estas cuatro técnicas (dos histológicas y dos histoquímicas) se han valorado en cada una de las biopsias musculares los siguientes parámetros: (17, 18, 19, 83).

5.5.3.1. Cambios en el tamaño de las fibras.

Se evaluaron en cada biopsia muscular un mínimo de 200 fibras para apreciar la existencia de atrofia o hipertrofia. Tanto una como otra puede estar limitada a un tipo particular de fibras, así, mientras la atrofia selectiva de fibras tipo 1 es poco común, la atrofia selectiva de las tipo 2 es una de las anomalías más comúnmente halladas en patología muscular.

5.5.3.2. Anomalías en la distribución de las fibras.

5.5.3.2.1. Atrofia de pequeño grupo:

Cuando se aprecia un grupo de fibras atróficas que está rodeado por fibras de tamaño normal.

5.5.3.2.2. Atrofia de gran grupo:

Acontece cuando todo un fascículo muscular presenta sus fibras atróficas. Traduce habitualmente denerva--ción.

5.5.3.2.3. Atrofia peri-fascicular:

Es la atrofia focal que tiene lugar en la periferia del haz muscular y que, típicamente, se encuentra en las miopatías de tipo inflamatorio.

5.5.3.2.4. Agrupación por tipos:

Tiene lugar cuando se pierde el patrón en "mosaico" del músculo normal, apareciendo "racimos" de un grupo de fibras al lado de otros acúmulos de otro tipo de fibras. Esta imagen morfológica se observa en la denervación crónica traduciendo, probablemente, los fenómenos de reinervación.

5.5.3.2.5. Predominio de un tipo de fibras:

El porcentaje de fibras tipo 1 respecto a las de tipo 2, en un músculo normal, es de 1 a 2. Hablaremos de predominio de fibras tipo 1 cuando más del 55% de las fibras sean de este tipo, y de predominio de las de tipo 2 cuando más del 80% sean de esta variedad. El predominio de las fibras tipo 1 se asocia habitualmente a condiciones miopáticas, mientras que el de tipo 2 se encuentran habitualmente en las situaciones neuropáticas.

5.5.3.2.6. Deficiencia de un tipo de fibra:

Ocurre cuando hay menos del 10% de cualquiera de los dos tipos de fibras.

5.5.3.3. Cambios en el núcleo.

5.5.3.3.1. Núcleos internos:

La disposición normal de los núcleos es periférica, si bien en algunas circunstancias éstos pueden estar situados en el centro de la fibra, o lo que es lo mismo, en cortes -

longitudinales formando hileras. Esta disposición nuclear se da fundamentalmente en miopatías, sobre todo en las distrofias miotónicas y en las neuropatías periféricas crónicas.

5.5.3.3.2. Núcleos vesiculares:

Se asocian habitualmente a la basofilia de las fibras, traduciendo fenómenos de regeneración muscular.

5.5.3.3.3. Núcleos tigroides:

Se observan cuando la cromatina nuclear adopta una disposición granular.

5.5.3.3.4. Núcleos picnóticos:

Se han observado en las denervaciones crónicas y en algunas distrofias musculares.

5.5.3.4. Degeneración y regeneración.

La necrosis de las fibras se aprecia por una palidez de las mismas, adoptando un aspecto como de fibras "fantasmas". La fagocitosis acompaña, habitualmente, a la necrosis de las fibras, siendo ambos cambios sugestivos de miopatía. El tipo de degeneración de fibras denominado granular ocurre como fenómeno aislado en las miopatías oftalmopléjicas. La regeneración del tejido muscular puede apreciarse por la basofilia de las fibras.

5.5.3.5. Reacciones celulares.

Las reacciones celulares más comunmente observadas en patología muscular son debidas a histiocitos, linfocitos y polinucleares. Se observan en las miopatías inflamatorias y en distrofias musculares.

La fibrosis puede apreciarse a nivel del endomisio y/o del perimisio.

5.5.3.6. Cambios en la arquitectura de las fibras individuales.

La mayoría de estos cambios son sólo apreciables mediante las técnicas histoquímicas.

5.5.3.6.1. "Target" fibras.

Se describen como fibras que presentan en su interior auténticas zonas vacías. Habitualmente las fibras afectas son de tipo 1. Se observa esta anomalía en fenómenos de neuropatía crónica.

5.5.3.6.2. Central "core".

Son fibras musculares parecidas a las anteriores, aunque cuando se hallan en gran proporción en una biopsia muscular definen la enfermedad que lleva ese nombre. Se han descrito dos tipos de "core":

- estructurados: muestran una zona clara cuando la biopsia es procesada con técnicas oxidativas, y oscura con la reacción de ATP-asa.
- no estructurados: no hay reacción ni con las enzimas oxidativas ni con ATP-asa.

5.5.3.6.3. Fibras "mordidas" o "apolilladas".

Son aquellas fibras que muestran imágenes en sacabocados, representativas de ausencia de reacción enzimática o de tipo oxidativo. Su hallazgo permite sugerir la existencia de miopatía.

5.5.3.6.4. Agregados tubulares.

En las tinciones de enzimas oxidativas se aprecian en forma de zonas intensamente teñidas que sin embargo no son detectadas con la tinción de la succínico-deshidrogenasa (enzima específica mitocondrial): son los denominados agregados tubulares.

5.5.3.6.5. Fibras anulares.

Por una rotación de sus miofibrillas, una fibra muscular puede adoptar un aspecto en anillo. Aunque frecuentes en la distrofia miotónica, pueden verse fibras de este tipo en otras miopatías crónicas.

5.5.3.6.6. Cuerpos citoplasmáticos.

Es un hallazgo no infrecuente en las fibras musculares, pudiendo tomar formas diversas. Su significación patológica es oscura.

5.5.3.6.7. Cuerpos alargados.

Su presencia en un número considerable de fibras define la llamada "miopatía nemalínica".

5.5.3.6.8. Anomalías mitocondriales

Solo pueden sospecharse en las reacciones oxidativas, cuando alguna fibra muestra en su citoplasma una apariencia granular, en lugar de la red intermiofibrilar normal.

Hemos admitido que un músculo presentaba cambios sugestivos de miopatía cuando presentaba uno cualquiera de los siguientes hallazgos:

- atrofia selectiva de las fibras tipo 2
- predominio de las fibras tipo 1
- presencia de núcleos vesiculares
- hallazgo de fenómenos de necrosis-fagocitosis.
- presencia de reacciones celulares
- presencia de fibrosis endo o perimisial
- presencia de fibras "mordidas" o "apolilladas"
- hallazgo de fibras "en anillo"
- disposición interna o en hilera de los núcleos
- presencia de depósitos subsarcolémicos

Consideramos la existencia de miopatía en relación al alcohol cuando en un paciente alcohólico existía uno cualquiera de los criterios histológicos y/o histoquímicos referidos y no existía evidencia de miopatía de cualquier otro origen.

5.6. ESTUDIO ESTADISTICO

Los conceptos y fórmulas estadísticas usados en esta tesis - han sido obtenidos de la referencia (29) a la que remitimos al lector para consulta y aplicación de los mismos.

En todos los grupos estudiados se ha realizado la media aritmética (\bar{x}) y la desviación estandar (DS).

Los métodos estadísticos empleados fueron:

- a) La prueba de χ^2 con la corrección de Yates (χ^2_c) para muestras pequeñas cuando los efectivos están comprendidos entre 3 y 5, -

aceptando como significación estadística válida, valores de $p < 0,05$.

b) el test de la "t" de student para muestras no pareadas, según la fórmula

$$t_{\text{ind}} = \frac{\bar{x} - \bar{y}}{\sqrt{\frac{(N_x - 1) D_s x^2 + (N_y - 1) DSY^2}{N_x + N_y - 2} \cdot \frac{1}{N_x} + \frac{1}{N_y}}}$$

\bar{x} = media de la 1ª muestra

\bar{y} = media de la 2ª muestra

N_x y N_y = nº de datos de cada una de las muestras

DSx y DSY = desviación estandar en cada una de las muestras

t_{ind} = t independiente

La significación estadística se ha obtenido según los grados de libertad $\nu = N_x + N_y - 2$ en las tablas científicas Geigy. Se acepta como significación estadística válida valores de $p < 0,05$.

c) Correlación lineal. El modo cuantitativo para expresar la correlación lineal (regresión lineal) se obtuvo calculando el coeficiente de correlación (r) según la fórmula

$$r = \frac{A \sum Y_i + b \sum X_i Y_i - 1/n (\sum Y_i)^2}{\sum (Y_i^2) - 1/n (\sum Y_i)^2}$$

La significación estadística de la correlación se ha calculado según tablas para unos grados de libertad $N-2$.

6.1. CANTIDAD Y CRONICIDAD DEL HABITO ALCOHOLICO DE LOS 60
PACIENTES. DISTRIBUCION POR EDADES Y SEXO.

Durante el período de estudio (enero de 1979 - Diciembre 1981), ingresaron en el Servicio de Medicina Interna General de la Clínica Médica C del Hospital Clínico y Provincial de Barcelona un total de 2.058 pacientes, de los cuales 86 (4,17%) fueron diagnosticados de alcoholismo crónico. De ellos, 60 reunían los criterios para ser incluidos en el presente protocolo de estudio. La edad de los pacientes osciló entre 32 y 60 años, con una media de 43,8 años. De los 60 pacientes, 59 eran varones y uno hembra.

La cantidad y cronicidad del hábito alcohólico de cada uno de los 60 pacientes quedan recogidos en la tabla IV. La cantidad que se indica en esta tabla es la más "constante" para cada paciente.

En vistas a un mejor cálculo estadístico se ha indicado en una tabla aparte la cantidad de alcohol que los pacientes ingirieron durante el último año previo a su ingreso hospitalario. (Tabla V).

Se ha comparado la cantidad y cronicidad totales del hábito alcohólico, valorando ambos parámetros en conjunto, con la existencia de miopatía, sin que se observaran diferencias estadísticamente significativas, ya que de los 51 pacientes que ingirieron una dosis total de + de 1500 gr. 22 desarrollaron miopatía y 29 no. De los que ingirieron menos de 1500 gr. 4 presentaron miopatía y 5 no. Del mismo modo de 31 pacientes que bebieron + de 2500 gr. 13 desarrollaron miopatía y 18 no; mientras que de los 29 que bebieron - de 2500 gr. 13 desarrollaron miopatía y 16 no. Sin embargo comparando la cantidad de alcohol ingerido en el último año, con la --

existencia de miopatía, se aprecia que de los 45 pacientes que bebieron más de 150 grs. día en el último año, 24 presentaron miopatía, y 21 no la presentaron. De los 15 pacientes que consumieron menos de 150 grs. por día, solo 2 presentaron miopatía

$$\chi^2 = 5,79 \quad (p < 0,025) \quad (\text{Fig. 8})$$

En la Fig. nº 9 se representan los subgrupos de pacientes en función de su ingesta alcohólica durante el último año y la incidencia de miopatía.

Al analizar el coeficiente de co-relación entre la cantidad de alcohol ingerido durante el último año y el valor de la GT, se aprecia que $r = 0,17$ y por lo tanto no existe significación estadística (Fig. 10).

Asimismo, analizando este mismo coeficiente entre la cantidad de alcohol en el último año y el valor del VCM, se obtiene que $r = 0,17$ por lo que tampoco existe significación estadística (Figura 11).

TABLA IV

DISTRIBUCION DE LOS 60 PACIENTES POR EDADES Y SEXO. CANTIDAD Y CRONICIDAD DEL HABITO ALCOHOLICO.

nº	Paciente	Edad (años)	Sexo	Gramos alcohol/día	Años Ingesta
1	J.D.G.	34	V.	140	10
2	A.C.L.	55	V.	160	20
3	J.G.X.	51	V.	250	10
4	M.G.V.	36	V.	350	10
5	G.H.G.	42	V.	190	10
6	F.H.P.	45	V.	120	10
7	F.G.H.	35	V.	455	10
8	S.B.P.	42	V.	280	10
9	J.P.G.	48	V.	278	10
10	A.A.A.	42	V.	200	10
11	M.P.C.	56	V.	200	10
12	A.M.C.	40	V.	372	25
13	J.A.S.	33	V.	270	10
14	J.B.S.	45	V.	460	28

nº	Paciente	Edad (años)	Sexo	Gramos alcohol/día	Años Ingesta
15	F.M.A.	45	V.	270	10
16	R.M.R.	45	V.	185	15
17	R.J.L.	40	V.	380	20
18	R.G.B.	37	V.	400	20
19	J.L.P.	58	V.	529	30
20	E.L.L.C.	38	V.	200	10
21	M.M.F.	60	V.	230	25
22	L.P.C.	35	V.	348	15
23	R.S.A.	35	V.	195	10
24	P.P.G.	37	V.	380	10
25	V.R.C.	43	V.	560	20
26	R.F.C.	43	V.	250	26
27	A.P.T.	41	V.	195	10
28	J.E.G.	45	V.	260	17
29	E.M.R.	48	V.	206	10
30	F.S.H	48	V.	320	20
31	V.D.R.	41	V.	160	20

nº	Paciente	Edad (años)	Sexo	Gramos alcohol/día	Años Ingesta
32	J.B.E.	32	V.	220	11
33	P.M.S.	35	V.	180	20
34	A.P.A.	38	V.	203	20
35	J.U.C.	60	V.	250	10
36	C.C.B.	36	V.	200	10
37	A.P.J.	59	V.	160	20
38	R.M.M.	54	V.	150	15
39	A.S.L.	60	V.	240	12
40	A.F.G.	42	V.	150	20
41	R.L.L.	41	V.	150	10
42	J.D.P.	40	V.	200	10
43	M.R.A.	32	V.	160	10
44	J.R.V.	42	V.	120	10
45	R.M.Q.	45	V.	120	10
46	A.V.S.	56	V.	350	10
47	J.P.B.	45	V.	200	10
48	R.C.D.	37	V.	150	10

nº	Paciente	Edad (años)	Sexo	Gramos alcohol/día	Años Ingesta
49	A.Q.Q.	35	V.	120	10
50	A.P.R.	50	V.	275	20
51	J.G.D.	45	V.	200	10
52	R.M.C.	45	V.	100	10
53	J.R.E.	52	V.	100	10
54	P.M.R.	50	V.	220	10
55	G.L.N.	27	V.	150	10
56	J.L.D.	50	V.	150	10
57	J.A.F.	36	V.	200	15
58	C.R.A.	36	H.	100	18
59	J.A.P.	38	V.	100	10
60	I.C.B.	55	V.	100	10

TABLA VCANTIDAD DE ALCOHOL INGERIDO POR LOS 60 PACIENTES EN EL ULTIMO AÑO

nº	Paciente	Grs.alcohol/día
1	J.D.G.	200
2	A.C.L.	160
3	J.G.X.	250
4	M.G.V.	350
5	G.H.G.	90
6	F.H.P.	120
7	F.G.H.	135
8	S.B.P.	280
9	J.P.G.	110
10	A.A.A.	200
11	M.P.C.	200
12	A.M.C.	200
13	J.A.S.	270
14	J.B.S.	250
15	F.M.A.	270
16	R.M.R.	185
17	R.J.L.	380
18	R.G.B.	130
19	J.L.P.	320
20	E.L.L.C.	200
21	M.M.F.	230
22	L.P.C.	145
23	R.S.A.	195
24	P.P.G.	170

nº	Paciente	Grs.alcohol/día
25	V.R.C.	135
26	R.F.C.	250
27	A.P.T.	195
28	J.E.G.	260
29	E.M.R.	206
30	F.S.H.	320
31	V.D.R.	160
32	J.B.E.	100
33	P.M.S.	180
34	A.P.A.	203
35	J.M.C.	250
36	C.C.B.	200
37	A.P.J.	160
38	R.M.M.	150
39	A.S.L.	240
40	A.F.G.	150
41	R.L.L.	150
42	J.D.P.	200
43	M.R.A.	160
44	J.R.V.	170
45	R.M.G.	90
46	A.V.S.	350
47	J.P.B.	245
48	R.C.D.	150
49	A.G.G.	120
50	A.P.R.	300

nº	Paciente	Grs.alcohol/día
51	J.G.D.	200
52	R.M.C.	100
53	J.R.E.	100
54	P.M.R.	190
55	G.L.N.	150
56	J.L.D.	150
57	J.A.F.	150
58	C.R.A.	100
59	J.A.P.	100
60	I.C.B.	100

$$\bar{x} = 191.2$$

$$DS = 70.57$$

RELACION ENTRE INGESTA DE ALCOHOL > 150grs/DIA
EN EL ULTIMO AÑO Y EXISTENCIA DE MIOPATIA .

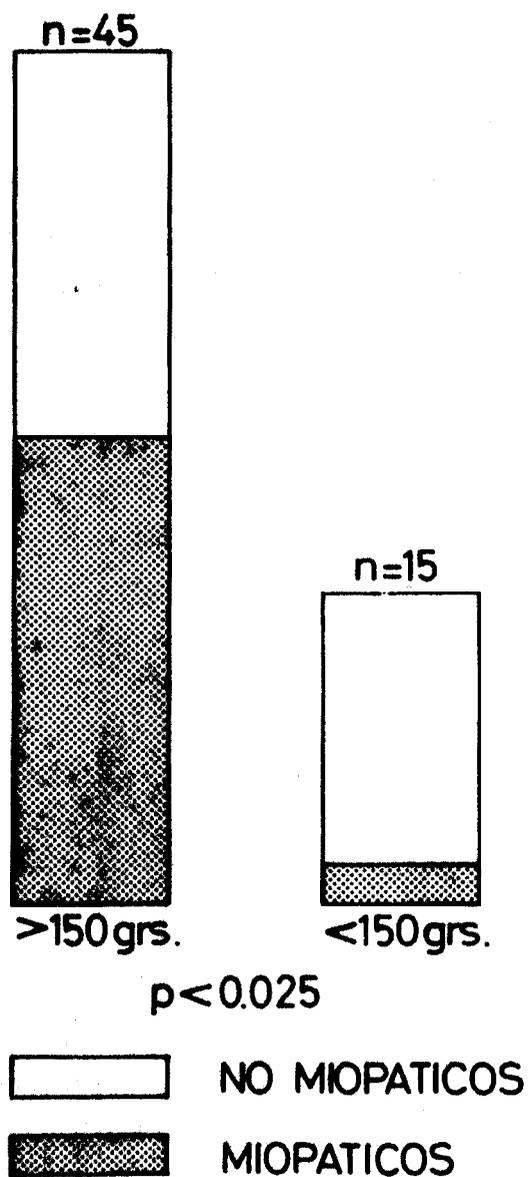


Fig. 8

CANTIDAD DE ALCOHOL PURO/DIA INGERIDO DURANTE
EL ULTIMO AÑO PREVIO AL INGRESO HOSPITALARIO.

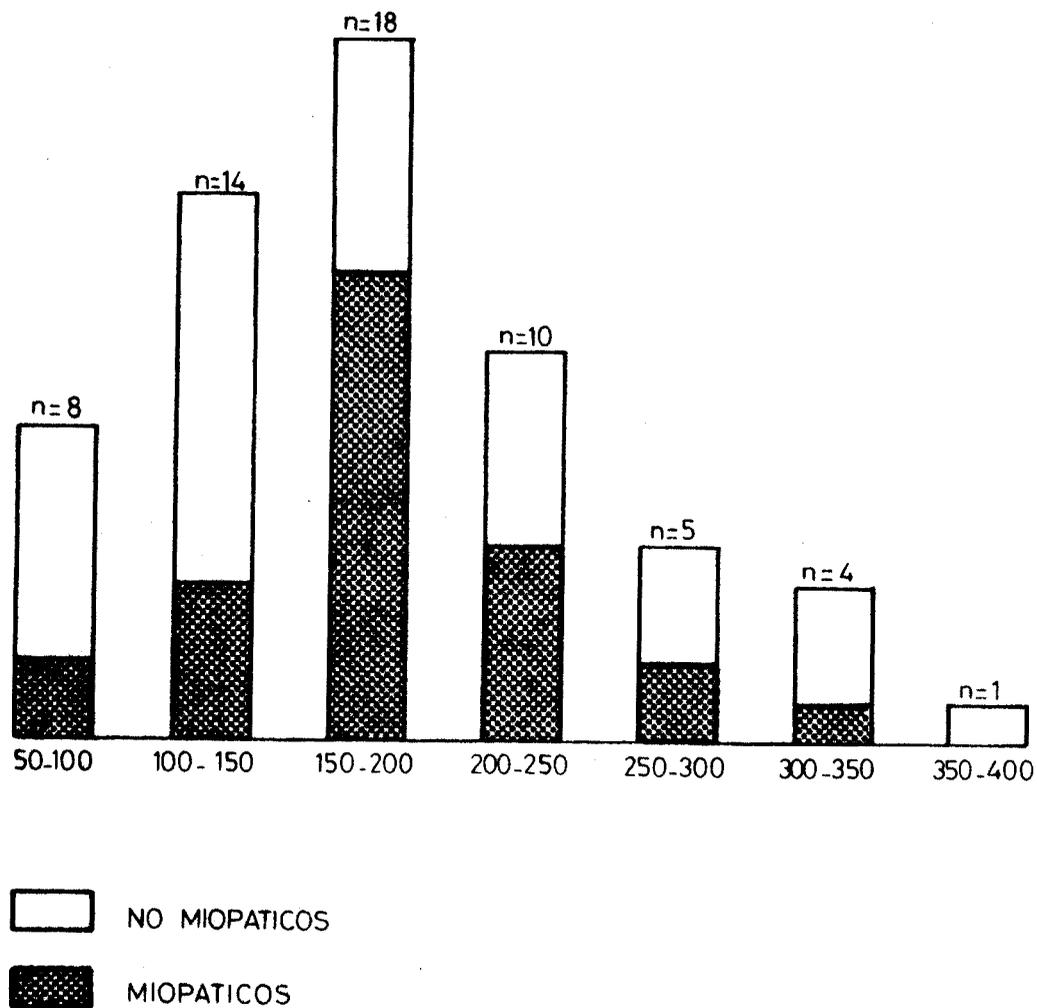


Fig.9

γ GT

1150

1100

1000

900

800

700

600

500

400

300

200

100

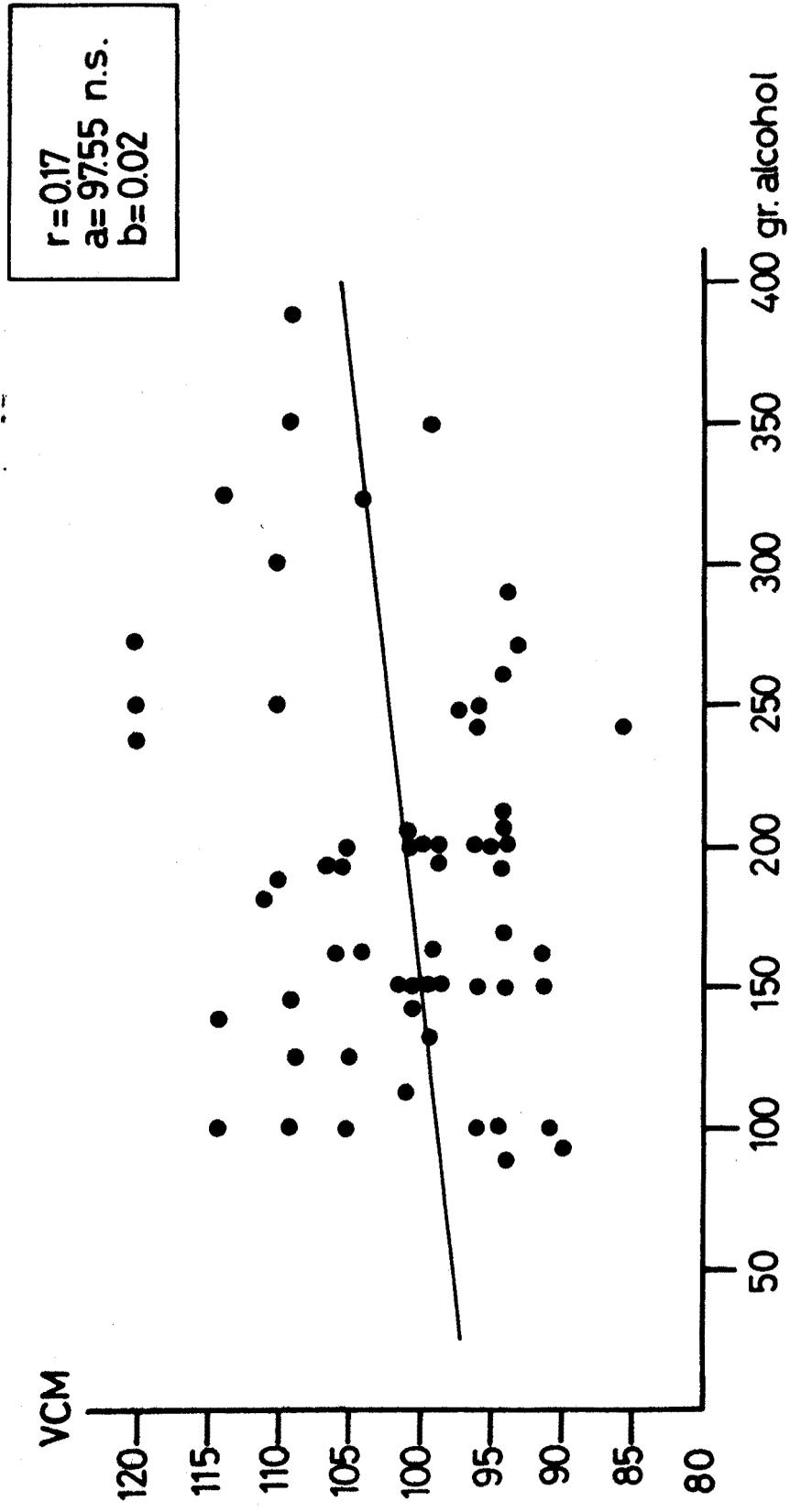
0

$r = 0.17$
 $a = 66.28$ n.s.
 $b = 0.46$

400 gr. alcohol/día

LÍNEA DE REGRESIÓN. VALOR DE LA γ GT E INGESTA DE ALCOHOL EN EL ÚLTIMO AÑO

Fig.10



LINEA DE REGRESION. VALOR DEL VCM E INGESTA DE ALCOHOL EN EL ULTIM AÑO

Fig. 11

6.2. DIAGNOSTICOS DE ALTA DE LOS PACIENTES

Estos diagnósticos quedan referidos en la tabla VI. Obviamente todos ellos estaban además diagnosticados de alcoholismo crónico. No se indica en la tabla el diagnóstico histológico hepático a menos que esta hepatopatía fuera el motivo de ingreso del paciente. En una tabla aparte constan los diagnósticos obtenidos por biopsia hepática en los 44 enfermos en que se practicó.

A la vista de los diagnósticos de los enfermos merece tener en consideración que en 32 de ellos (53,3%) el alcoholismo por sí mismo condicionó el ingreso hospitalario, en cinco casos por Sd. de abstinencia alcohólica, en cuatro casos por Sd. de Wernicke, en otros cuatro casos por crisis comicial, en otros cuatro por pancreatitis, en dos casos por polineuritis alcohólica, y en el resto de casos por distintas complicaciones hepáticas, cardíacas, - etc.

TABLA VIDIAGNOSTICOS DE ALTA DE LA SERIE DE 60 PACIENTES

<u>Paciente nº</u>	<u>Diagnósticos al alta</u>
1	Insuficiencia Respiratoria crónica por EPOC
2	Insuficiencia Respiratoria crónica por EPOC
3	Sd. de Wernicke
4	Cirrosis Hepática Hepatitis Alcohólica aguda Delirium tremens
5	Miocardopatía congestiva
6	Esteatosis hepática
7	Hepatitis alcohólica aguda
8	Angor pectoris
9	Hipotermia accidental
10	Neumonía no filiada Delirium Tremens
11	Hepatitis alcohólica aguda
12	Bronquitis aguda
13	Alcoholismo crónico
14	Cirrosis Hepática
15	Neumonía no filiada bacteriológicamente
16	Parálisis radial
17	Sd. de Mallory-Weiss
18	Cirrosis Hepática
19	Cirrosis Hepática

Paciente nºDiagnósticos al alta

20	Insuficiencia respiratoria crónica por EPOC
21	Cirrosis Hepática
22	Delirium Tremens
23	Neumonía neumocócica Delirium Tremens
24	Cirrosis Hepática
25	Neumonía no filiada bacteriológicamente
26	Insuficiencia Cardíaca Doble lesión aórtica Hepatitis alcohólica aguda
27	Alucinosis alcohólica
28	Cirrosis Hepática
29	Crisis Comicial tipo gran mal
30	Alcoholismo crónico Skid Row
31	Pancreatitis aguda
32	Dehabitación alcohólica
33	Sd. de Wernicke
34	Pancreatitis crónica
35	Intoxicación alcohólica aguda
36	Insuficiencia Respiratoria crónica por EPOC
37	Encefalopatía hepática Cirrosis Hepática
38	Pancreatitis crónica recidivante
39	Sd. de Wernicke Delirium tremens
40	Miocardopatía alcohólica
41	Cirrosis Hepática Lúes secundaria

Paciente nºDiagnósticos al alta

42	Infección Urinaria por E. Coli
43	Enf. de Madelung
44	Alcoholismo crónico
45	Neumonía por Mycoplasma
46	Cirrosis Hepática
47	Alcoholismo crónico
48	Secundarismo luético
49	Alcoholismo crónico
50	Alcoholismo crónico
51	Epilepsia tipo gran mal
52	Epilepsia tipo gran mal Pancreatitis aguda
53	Epilepsia tipo gran mal
54	Asma bronquial
55	Sd. Lóbulo medio crónico
56	Sd. de Wernicke
57	Neumonía no filiada bacteriológicamente
58	Polineuropatía alcohólica
59	Alcoholismo crónico
60	Encefalopatía hepática.

6.3. EXPLORACION FISICA

En el examen físico de los 60 casos se detectó atrofia muscular en 3 casos. En estos pacientes, la atrofia afectaba por igual a la musculatura proximal y distal, coexistiendo además con signos clínicos de polineuropatía.

Tras una cuidadosa valoración del dolor muscular, ya fuera espontáneo o a la palpación, de la fuerza de los distintos grupos musculares, de la existencia de movimientos musculares anómalos, no se encontraron en ninguno de los 60 pacientes datos valorables.

El grado de incapacidad motora fue asimismo estudiado en cada paciente, siendo en todos ellos de 0 (desarrollo normal de todas sus actividades).

La exploración de la marcha fue asimismo normal en los 60 casos.

6.4. DETERMINACIONES ANALITICAS Y COMPLEMENTARIAS

6.4.1. Enzimas musculares (CPK, Aldolasa, LDH, SGOT)

Los valores enzimáticos obtenidos en cada caso quedan referidos en la tabla VII. Cuando estos valores fueron patológicos se repitieron cada dos días hasta su normalización, tal como queda referido en la misma tabla.

En 12 casos se detectaron aumentos significativos de uno o más enzimas musculares. Los diagnósticos finales en estos 12 casos fueron:

angor pectoris : 1 caso

hipotermia accidental : 1 caso

delirium tremens : 4 casos (uno de ellos con miopatía)

hepatitis alcohólica aguda : 1 caso

neumonía no filiada : 1 caso (además con miopatía alcohólica)

crisis comicial : 3 casos (uno de ellos con miopatía)

miopatía alcohólica : 1 caso

Como puede observarse, en 11 de los 12 casos existía alguna situación patológica capaz de justificar elevación enzimática muscular. Solo en un caso (nº 12) no existía proceso patológico alguno, al margen de la miopía alcohólica que justificara la elevación enzimática.

No existieron tampoco diferencias significativas al comparar el grupo de pacientes con elevación enzimática, con la ingesta de alcohol en el último año.

Al comparar el grupo de pacientes con elevación enzimática - muscular (uno o más enzimas) con la existencia de miopatía, no se apreciaron diferencias significativas estadísticamente.

La \bar{x} de CPK los 45 pacientes que ingirieron más de 150 gr/día fue de 216,64 y la DS = 488. La \bar{x} del grupo de alcohólicos (n = 15) que ingirieron menos de 150 gr/día en el último año fue de 239,40 y la DS = 570,43. No existieron diferencias estadísticamente significativas al comparar las medias y desviaciones estandar.

Respecto a la enzima aldolasa, \bar{x} del grupo de pacientes que bebieron más de 150 gr/día de alcohol fue de 1,48 y la DS de 0,92. En el grupo (n = 15) de pacientes con ingesta inferior a 150 gr. \bar{x} = 1,62 y DS = 1,46. No existieron diferencias significativas estadísticamente.

Al analizar la enzima LDH se vió que en el grupo de alcohólicos que ingirió más de 150 gr/día \bar{x} = 314,44 y DS = 191,95 y en el grupo que ingirió menos de 150 gr/día \bar{x} = 351,13 y DS = 187,65. Tampoco existieron diferencias estadísticamente significativas al comparar los grupos.

Cuando se consideró la enzima SGOT pudo apreciarse que en el grupo de alcohólicos que ingirió más de 150 gr/día \bar{x} = 38,60 y DS = 51,53 mientras que en el grupo de 15 alcohólicos que ingirió menos de 150 gr/día de alcohol \bar{x} = 35,66 y DS = 27,93. Tampoco -- existieron diferencias significativas al comparar los grupos.

TABLA VII

VALORES ENZIMATICOS MUSCULARES EN LA SERIE DE 60 PACIENTES

caso nº	C.P.K. (mU/ml.)	Aldolasa (mU/ml.)	L.D.H. (mU/ml.)	S.G.O.T. (mU/ml.)
1	110	0,7	218	32
2	99	1,3	178	22
3	87	1,6	302	18
4	90	2,1	154	31
5	67	1,8	225	17
6	103	0,9	318	23
7	75	1,3	286	22
8	215	0,8	352	25
9	108	2,1	535	49
10	582	0,9	315	29
11	95	1,3	299	19
12	200	1,8	374	13
13	187	1,7	577	95
			350	40

caso nº	C.P.K. (mU/ml.)	Aldolasa (mU/ml.)	L.D.H. (mU/ml.)	S.G.O.T. (mU/ml.)
14	95	2,0	202	27
15	459 261 157 55	6,6 3,3 1,5	1397 882 462 300	361 185 37
16	93	1,7	280	29
17	54	0,8	310	16
18	67	1,8	290	32
19	100	1,9	287	27
20	130	2,1	310	21
21	98	1,9	280	36
22	2369 1350 566 160	6,9 3,1	946 498 356	136 53 41
23	198	2,2	719 807 850 306	80 50
24	78	1,8	256	38
25	67	0,8	312	29
26	102	1,2	274	31
27	98	1,6	298	18
28	102	0,9	312	21
29	3300 80	1,7	375	96 80

caso nº	C.P.K. (mU/ml.)	Aldolasa (mU/ml.)	L.D.H. (mU/ml.)	S.G.O.T. (mU/ml.)
30	75	0,9	187	33
31	86	0,3	199	42
32	117	0,7	254	29
33	95	1,4	368	26
34	65	1,7	195	20
35	90	1,3	240	37
36	102	1,9	215	27
37	67	0,7	323	18
38	11	2,1	175	34
39	775 53	1,8	200	25
40	98	0,7	221	19
41	118	1,1	190	29
42	95	0,7	220	19
43	114	1,3	254	35
44	65	0,8	312	24
45	27	1,2	298	32

caso nº	C.P.K. (mU/ml.)	Aldolasa (mU/ml.)	L.D.H. (mU/ml.)	S.G.O.T. (mU/ml.)
46	58	0,9	314	29
47	110	1,9	197	35
48	67	0,9	312	27
49	29	1,1	254	38
50	111	0,6	311	31
51	560 300 100	1,9	402	29
52	190	1,1	554 591 300	32
53	96	1,6	302	20
54	105	1,8	401	25
55	97	0,8	322	34
56	114	1,5	219	29
57	99	1,3	304	25
58	110	0,9	290	19
59	65	1,3	190	30
60	101	0,9	213	27

6.4.2. Valor de la enzima gamma glutamiltranspeptidasa

La gammaGT estuvo elevada en 51 de los 60 casos estudiados, tal como queda referido en la tabla VIII.

De los 45 pacientes que bebieron más de 150 grs. de alcohol en el último año, 43 tenían elevada la gammaGT, mientras que de los 15 restantes 8 tenían aumento de la enzima y 7 la tenían normal. Comparando ambos grupos la diferencia es significativa

$$x_c^2 = 12,59 \quad (P < 0,001) \quad (\text{Fig. 12})$$

Del grupo de 44 pacientes en los que se obtuvo histología hepática, 38 presentaban hepatopatía alcohólica y de ellos 36 presentaban aumento de la gammaGT. Del resto de 6 enfermos sin hepatopatía, cinco presentaban aumento de la gammaGT. Comparando ambos grupos no se obtuvieron diferencias significativas. (Fig. 13)

De los 26 pacientes con miopatía, 25 presentaban aumento de la gammaGT, mientras que del grupo de no miopáticos (34 pacientes), 26 presentaban aumento de la enzima.

$$x_c^2 = 4,47 \quad (P < 0,05) \quad (\text{Fig. 14})$$

De los 51 pacientes que presentaron aumento de la gammaGT 29 presentaron además aumento del VCM, (99) mientras que de los 9 pacientes con gammaGT normal, 5 presentaron VCM alto y 4 VCM normal. Comparando ambos grupos no se obtuvieron unas diferencias significativas (Fig. 15). Sin embargo cuando se analizó el coeficiente de correlación entre los valores de γ GT y del VCM, se obtuvo una $r = 0,41$ ($P < 0,001$) (Fig. 16).

La \bar{x} de γ GT en los 45 pacientes que consumieron más de 150 grs. de alcohol en el último año fue de 186.84 y la DS = 227.91. En el grupo de 15 pacientes que ingirieron menos de 150 grs. al día \bar{x} = 119.33 y DS = 120.73. No hubo diferencias significativas al comparar los parámetros.

TABLA VIIIVALOR DE LA GAMMA GT Y DEL V/C/M. EN LA SERIE DE 60 PACIENTES

<u>Caso nº</u>	<u>gammaGT (mU/ml.)</u>	<u>V.C.M. (fl)</u>
1	26	95
2	70	104
3	216	110
4	130	109
5	13	90
6	71	105
7	37	102
8	59	93
9	86	102
10	74	94
11	95	95
12	631	97
13	760	120
14	84	96
15	130	93
16	339	110
17	98	108
18	224	112
19	26	112
20	54	101
21	75	120
22	294	108

<u>Caso n°</u>	<u>gammaGT (mU/ml.)</u>	<u>V.C.M. (fl)</u>
23	269	107
24	1125	111
25	19	99
26	740	120
27	51	106
28	27	94
29	144	95
30	268	103
31	211	106
32	20	108
33	94	104
34	120	94
35	17	97
36	54	100
37	112	99
38	24	97
39	93	86
40	62	92
41	77	99
42	392	105
43	55	92
44	145	94
45	13	94
46	295	98
47	31	96
48	101	94

<u>Caso n°</u>	<u>gammaGT (mU/ml.)</u>	<u>V.C.M. (fl.)</u>
49	22	109
50	66	110
51	101	103
52	295	91
53	9	105
54	19	97
55	94	96
56	477	101
57	277	100
58	295	114
59	75	96
60	317	94

$\bar{x} = 169.96$

DS = 210.22

$\bar{x} = 101.36$

DS = 7.85

RELACION ENTRE INGESTA DE ALCOHOL >150gr.
EN EL ULTIMO AÑO Y ELEVACION DE γ GT

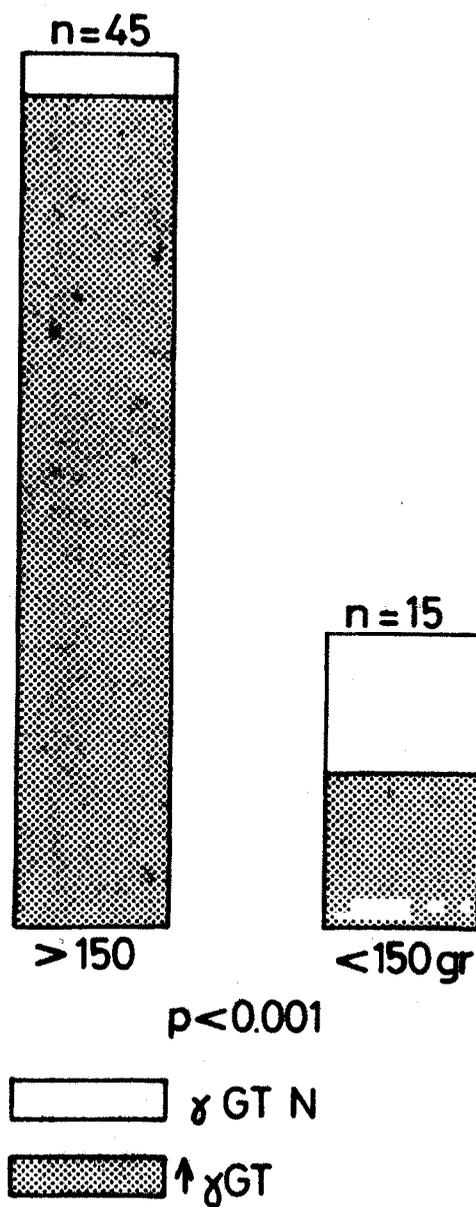


Fig.12

RELACION ENTRE HEPATOPATIA ALCOHOLICA Y AUMENTO γ GT.

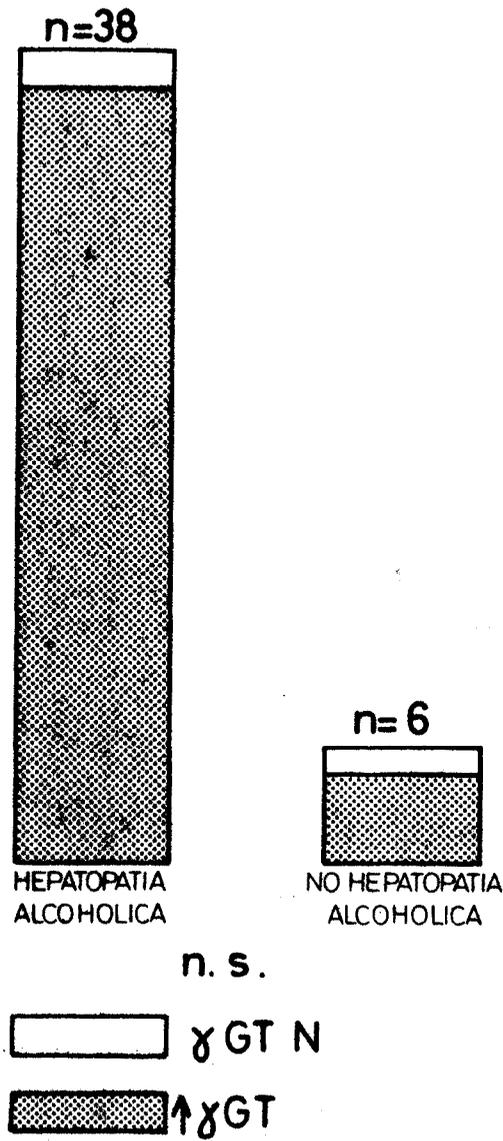


Fig. 13

RELACION ENTRE ELEVACION DE γ GT Y
EXISTENCIA DE MIOPATIA .

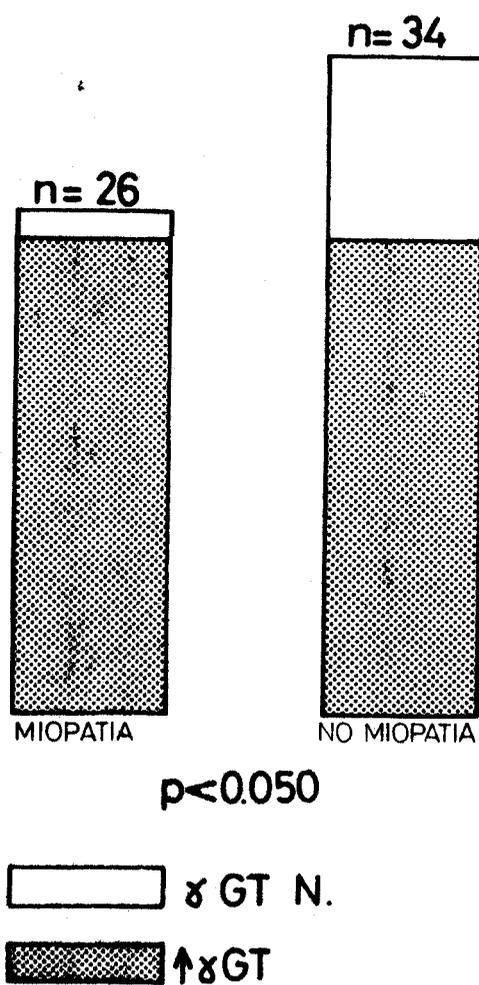


Fig. 14

RELACION ENTRE AUMENTO γ GT Y
AUMENTO VCM.

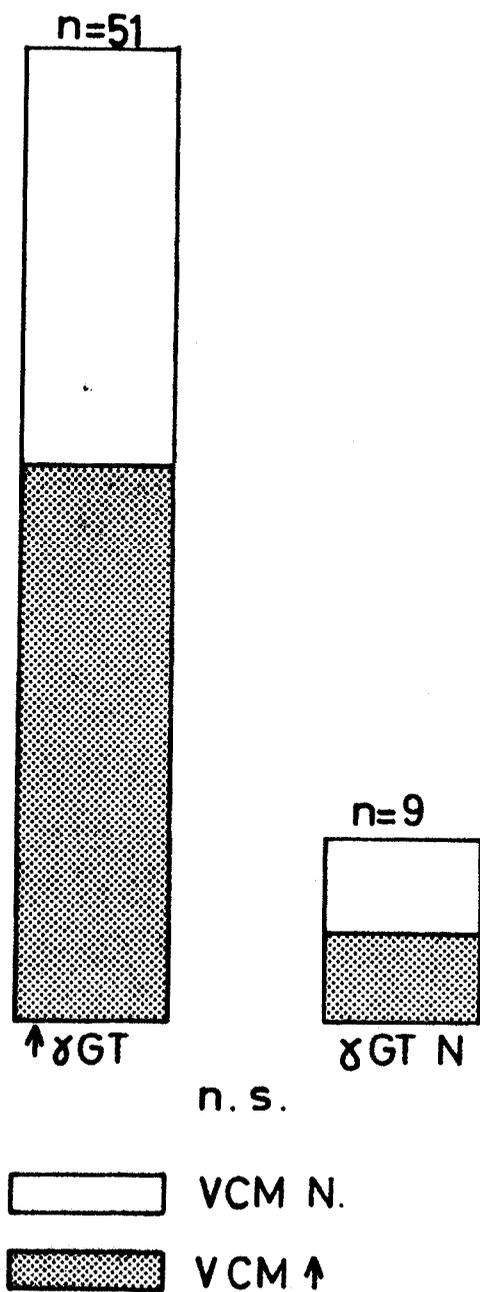
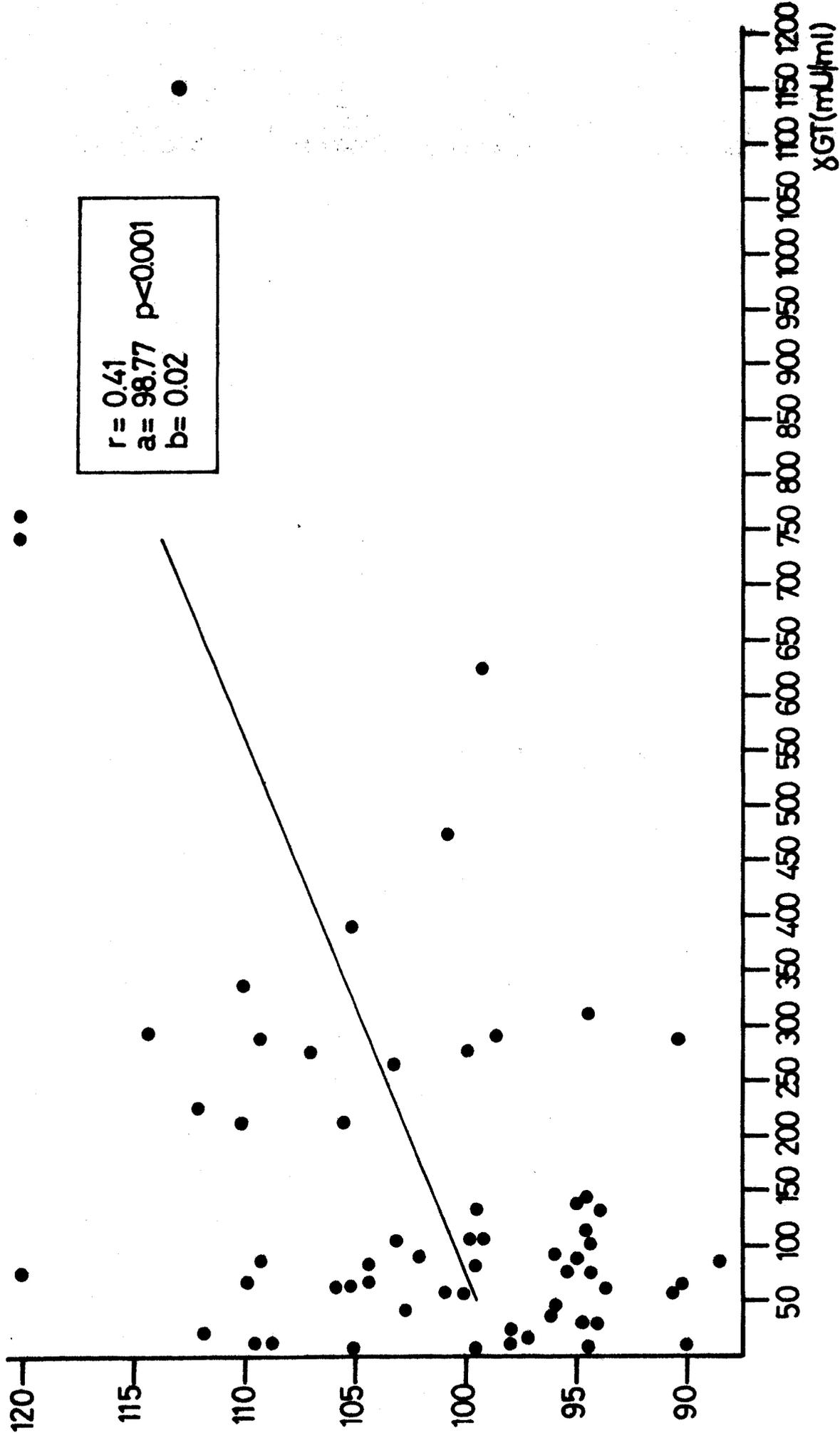


Fig. 15

VCM (fl)



LINEA DE REGRESION. VALOR DEL VCM Y DE γ GT .

Fig. 16

6.4.3. Estudio histológico hepático

Se practicó estudio histológico hepático en 44 pacientes de la serie de 60. Los diagnósticos quedan desglosados de la siguiente forma:

hepatitis alcohólica aguda : 6 casos

hepatitis alcohólica aguda sobre cirrosis hepática : 3 casos

fibrosis portal y degeneración grasa : 5 casos

fibrosis portal : 4 casos

esteatosis hepática : 11 casos

cirrosis hepática : 8 casos

depósitos de hemosiderina y aumento de la celularidad portal :

1 caso

hepatitis crónica activa : 1 caso

agrandamiento de los espacios porta : 1 caso

hepatopatía alcohólica crónica : 1 caso

reacción inflamatoria portal : 1 caso

biopsia normal : 1 caso

degeneración hidrópica celular : 1 caso

biopsia no valorable : 1 caso

De los 16 pacientes en que no se practicó la biopsia hepática, en 6 existía contraindicación formal y los otros 10 no dieron su autorización para que les fuera practicada.

Si la existencia de hepatopatía alcohólica era comparada con la ingesta de alcohol en el último año, observamos que de los 37 enfermos con biopsia hepática, que ingirieron más de 150 grs/día en el último año, 32 presentaban hepatopatía y de los 8 que tomaron menos de 150 grs., 6 presentaban asimismo hepatopatía alcohó-

lica. No existieron diferencias al comparar ambos grupos.

De los 38 pacientes con hepatopatía alcohólica, 17 presentaban además miopatía y 21 no la presentaban. De los 6 pacientes con biopsia hepática sin hepatopatía, 2 presentaban miopatía y 4 no la presentaban. Comparando ambos grupos no existieron diferencias significativas. (Fig. 17).

RELACION ENTRE EXISTENCIA DE HEPATOPATIA Y MIOPATIA ALCOHOLICAS.

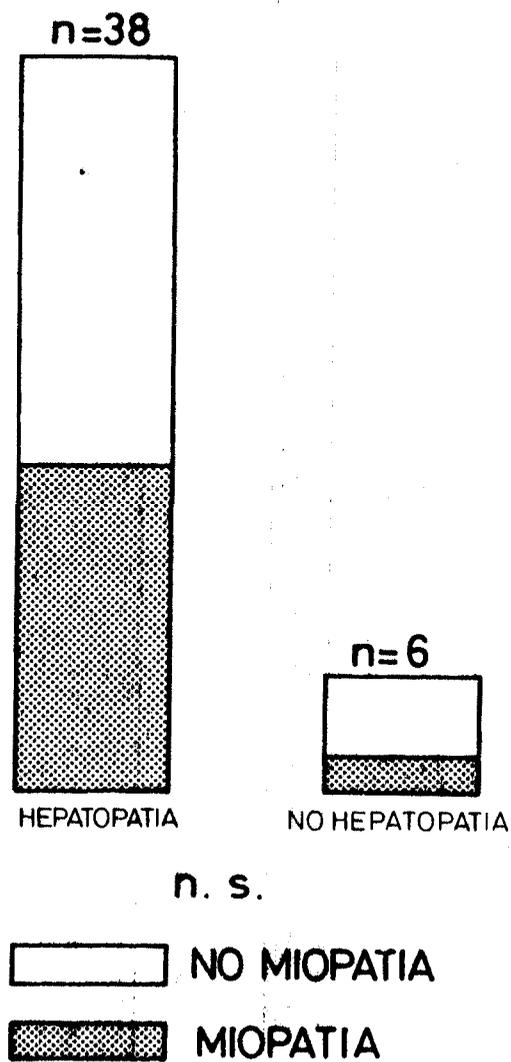


Fig. 17

6.4.4. Estudio hematológico

6.4.4.1. Presencia de anemia.

Un total de 13 pacientes de los 60 estudiados presentaron anemia a su ingreso, lo que representa un 21,6% de la serie. En 5 de ellos el VCM era normal.

Comparando el nº de pacientes que ingirieron más de 150 grs. de alcohol día en el último año con la presencia de anemia, no se obtuvieron diferencias significativas.

Los 13 enfermos con anemia tenían aumento de la enzima gamma GT.

De los 13 pacientes, se practicó PBH en 11, demostrándose hepatopatía alcohólica en 10. Del resto de enfermos con biopsia hepática realizada (33 casos) sin anemia, 29 presentaban hepatopatía alcohólica, siendo en los otros cuatro casos normal la histología hepática. Comparando ambos grupos no se obtuvieron diferencias significativas.

De los 13 pacientes anémicos, 7 presentaban miopatía histológica, mientras que 19 de los 47 pacientes sin anemia también eran miopáticos. Comparando ambos grupos no se obtuvieron diferencias significativas.

6.4.4.2. Valor del V.C.M.

El VCM superior a 99 fl. se encontró en 33 de los 60 casos, tal como queda referido en la tabla VIII.

De los 45 enfermos que bebieron más de 150 grs. de alcohol por día en el último año, 24 tenían aumento del VCM, mientras que de los 15 restantes, 9 tenían aumento del VCM. Comparando ambos grupos no se obtiene diferencia significativa. Sin embargo al considerar como patológicos valores de VCM 92 fl. observamos que de los 45 enfermos que ingirieron más de 150 grs/día, 44 tenían VCM a 92 fl. y de los 15 que bebieron menos de 150 gr. 12 tenían VCM a 92 fl. y 3 un VCM inferior a 92 fl. Comparando ambos grupos se obtiene $\chi^2_c = 6,30$ ($p < 0,025$) (Fig. 18).

La relación existente entre la elevación del VCM y del enzima gammaGT, ya ha sido referida previamente.

De los 38 enfermos con hepatopatía alcohólica, 27 tenían VCM alto, mientras que de los 6 pacientes con PBH sin hepatopatía ninguno tenía un $VCM > 99$. Comparando ambos grupos se obtuvo diferencia significativa

$$\chi^2_c = 8,24 \quad P < 0,005 \quad (\text{Fig. 19})$$

De los 26 pacientes miopáticos, 13 presentaban VCM algo y de los 34 no miopáticos 20 tenían VCM alto. Comparando ambos grupos no se obtuvieron diferencias significativas.

La \bar{x} de VCM de los 45 pacientes que ingirieron más de 150 grs. de alcohol/día en el último año fue de 101.17 y la DS = 7.90. Al analizar el grupo de pacientes que ingirieron menor cantidad en el último año \bar{x} = 101.93 y DS = 7.39. No existieron diferencias estadísticamente significativas al comparar las medias y las desviaciones standart de estos dos grupos.

RELACION ENTRE INGESTA DE ALCOHOL EN EL ULTIMO AÑO
Y VCM > 92 fl. Y VCM > 99 fl.

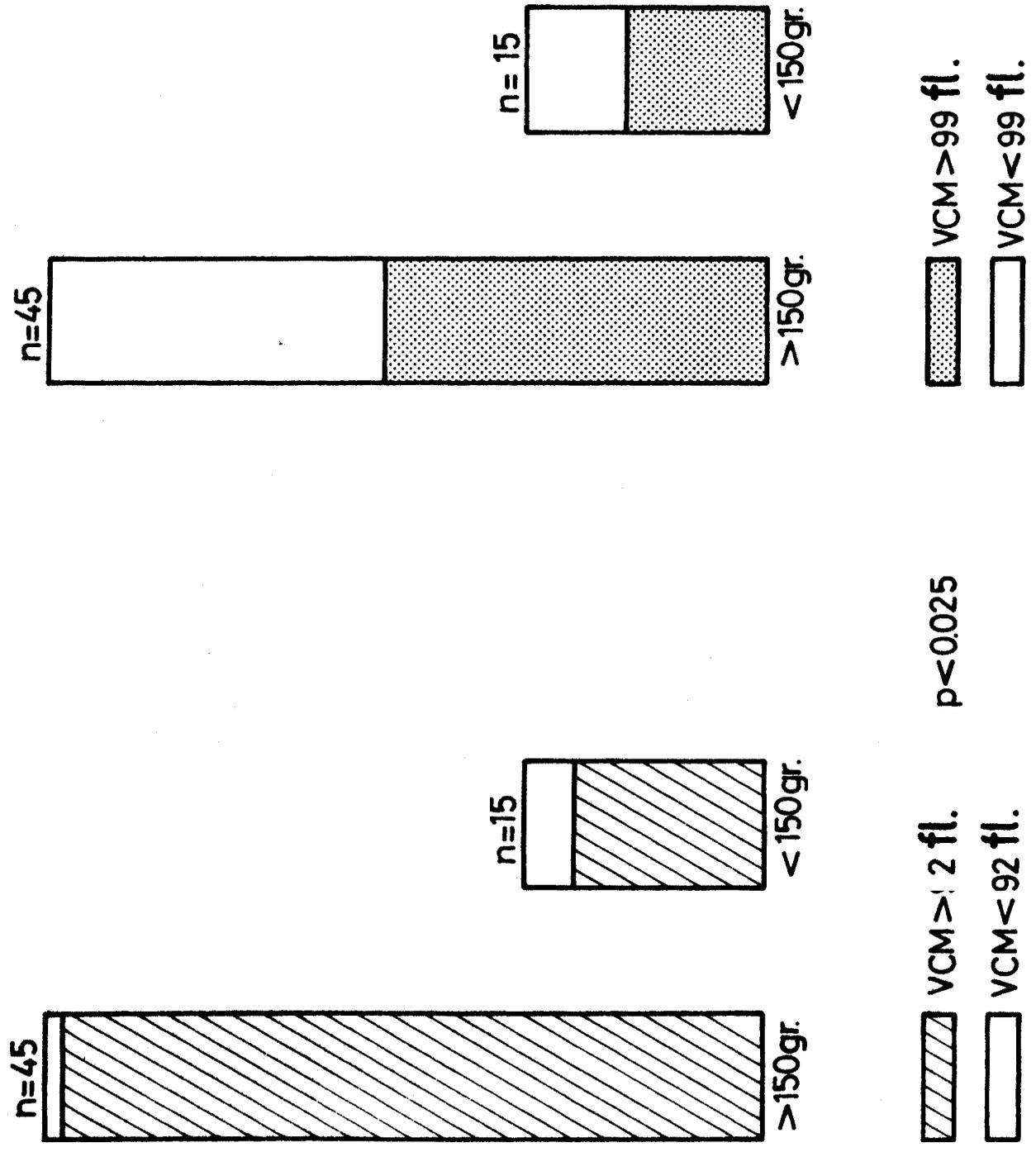


Fig. 18

RELACION ENTRE EXISTENCIA DE HEPATOPATIA Y AUMENTO DE VCM .

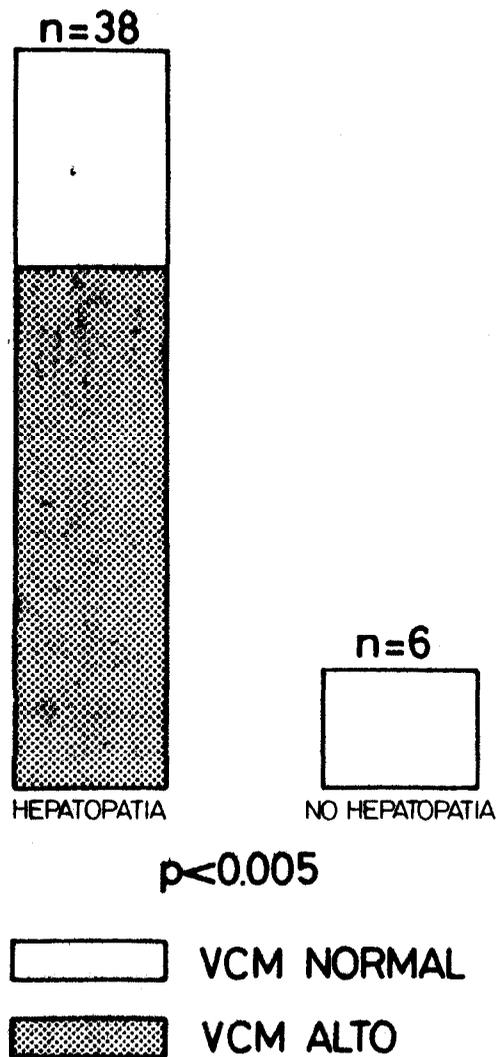


Fig. 19

6.4.4.3. Estudio de la Vit. B 12 y ácido fólico.

En 4 de la serie de 60 enfermos, se detectaron deficiencias de ác. fólico intraeritrocitario o sérico, tal como se resume a continuación :

<u>Caso nº</u>	<u>A. Fólico sérico</u>	<u>Fólico intraeritrocitario</u>
22	2.2	297
26	1.2	78
54	1.3	353

(VN 3-12)

(VN 250-1100)

Los 4 pacientes presentaban anemia macrocítica.

En ningún caso de los estudiados se detectó déficit de vit. B 12.

De los 45 pacientes que habían bebido más de 150 grs. en el último año, 43 tenían niveles de ác. fólico normales y 2 tenían niveles bajos. No existieron diferencias al comparar ambos grupos.

De los 38 pacientes con hepatopatía alcohólica, 2 tenían déficit de ác. fólico y de los 6 restantes, solo uno tenía niveles bajos de ác. fólico. Comparando ambos grupos no existieron diferencias.

Ninguno de los pacientes miopáticos (26) presentaba déficit de ác. fólico.

6.4.4.4. Estudio del Mielograma.

El estudio del aspirado medular demostró megaloblastosis en tres de los 45 casos en que se estudió, megaloblastosis y aumento del nº de sideroblastos en 2 casos (casos 45 y 52). No se apreció en ningún caso la existencia de "ring" sideroblastos.

Comparando la existencia de alteraciones del mielograma con la ingesta de más de 150 grs. de alcohol día en el último año vemos que de los 45 enfermos que bebieron más de 150 grs. solo 2 tenían alteraciones del mielograma, presentándola también 3 de los 15 que bebieron menos de 150 grs. No hubo diferencias al comparar.

De los 37 casos en que se practicó PBH existiendo en ella hepatopatía alcohólica en 4 existía alteración del mielograma, mientras que de los 6 casos restantes solo existía alteración del mielograma en uno. No hubo diferencias al comparar ambos grupos.

De los 20 casos de miopatía alcohólica con mielograma practicado, en 19 éste último era normal, y patológico solo en 1. De los 25 no miopáticos con aspirado medular, en 4 era patológico. No existieron diferencias al comprar los grupos.