

PATOLOGIA ORGÁNICA ASOCIADA AL ALCOHOLISMO

1. Introducción.

2. Patología cardiovascular:

- 2.1 Hipertensión arterial.
- 2.2 Cardiopatía isquémica.
- 2.3 Miocardiopatía alcohólica.
- 2.4 Arritmias.

3. Patología gastrointestinal:

- 3.1 Trastornos de la motilidad esofágica y reflujo gastroesofágico.
- 3.2 Gastritis aguda y alteraciones de la motilidad gástrica.
- 3.3 Alteraciones de la motilidad intestinal y estructurales del intestino delgado.

4. Patología pancreática:

- 4.1 Pancreatitis aguda.
- 4.2 Pancreatitis crónica.

5. Patología hepática:

- 5.1 Esteatosis.
- 5.2 Hepatitis.
- 5.3 Cirrosis.

6. Patología neurológica:

- 6.1 Polineuropatía periférica.
- 6.2 Insuficiencia del Sistema nervioso autónomo.
- 6.3 Encefalopatía de Wernicke-Korsakoff.
- 6.4 Degeneración alcohólica cerebelosa.
- 6.5 Enfermedad de Marchiafava-Bignami.

7. Patología del Sistema metabólico:

- 7.1 Cetoacidosis alcohólica.
- 7.2 Hipoglucemia.
- 7.3 Hipofosfatemia.
- 7.4 Hiperuricemia.
- 7.5 Dislipemias.
- 7.6 Deficiencia de folato.
- 7.7 Déficits vitamínicos B: tiamina, riboflavina, niacina, piridoxina.
- 7.8 Cambios hormonales.

8. Patología del aparato locomotor:

- 8.1 Osteoporosis.
- 8.2 Miopatías.

9. Patología urológica y ginecológica:

- 9.1 Insuficiencia testicular.
- 9.2 Disfunción eréctil.
- 9.3 Cambios en ciclo menstrual.
- 9.4 Síndrome de alcoholismo Fetal (FAS).

10. Patología del Sistema hematopoyético:

- 10.1 Serie roja: Megaloblastosis.
- 10.2 Serie blanca: Neutropenia.
- 10.3 Serie plaquetar: Trombopenia.

11. Patología oncológica:

- 11.1 Carcinoma hepatocelular.
- 11.2 Aumento de riesgo de cancer

12. Algoritmo de derivación de pacientes a otras especialidades médicas:

- Digestivo.
- Neurología.
- Cardiología.
- Endocrino.
- Reumatología.
- Urología.
- Hematología.
- Oncología.
- Infeccioso.
- Psiquiatría

1. INTRODUCCIÓN

Aunque las dosis bajas de alcohol podrían aportar beneficios a la salud, el consumo de más de tres bebidas estándar por día eleva el riesgo de cáncer y enfermedad vascular, y los trastornos por consumo de etanol reducen la esperanza de vida en casi 10 años.

Cualquier efecto favorable del consumo de alcohol sobre la salud, desaparece con el consumo constante de 3 o más bebidas al día y el conocimiento de los efectos perjudiciales del alcohol ayuda al médico a identificar a los pacientes con anomalías en el consumo del alcohol y proporcionarles información que podría ayudarlos a motivar un cambio de conducta (Schukit, 2015).

2. PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR

2.1 HIPERTENSIÓN ARTERIAL

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

2.2 MIOCARDIOPATÍA ALCOHÓLICA

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

2.3 CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

La arteriopatía coronaria conlleva un incremento del riesgo de miocardiopatía por efectos directos del alcohol sobre el músculo cardíaco (Mukamal, et al., 2005; Kokolis, et al., 2006; Ikehara et al., 2009; Costanzo et al., 2010; Roy et al., 2010).

2.4 ARRITMIAS

Los síntomas de miocardiopatía comprenden arritmias inexplicables en personas con alteraciones de ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca, hipocontractilidad del músculo cardíaco y dilatación de las cuatro cavidades cardíacas, con trombos murales asociados e insuficiencia de la válvula mitral (Wang, et al., 2016). Las arritmias auriculares y ventriculares (Day, James, Butler and

Campbell, 1993; Krasniqi et al., 2011; Mozos, 2015; Van Stigt et al., 2016), sobre todo la taquicardia paroxística, también pueden presentarse en forma temporal después del consumo intenso de bebidas en personas que no muestran ninguna otra manifestación de cardiopatía, un síndrome que se conoce como “corazón festivo” o “corazón de vacaciones” (Steinbigler et al., 2003; Balbao, de Paola and Fenelon, 2009; George, Figueredo, 2010; Krasniqi et al., 2011; Tonelo et al. 2013; Ghadri et al 2013; Carey et al. 2014).

3. PATOLOGÍA GASTROINTESTINAL

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

3.1 TRASTORNOS DE LA MOTILIDAD ESOFÁGICA Y REFLUJO GASTROESOFÁGICO

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

3.2 GASTRITIS AGUDA Y ALTERACIONES EN LA MOTILIDAD GÁSTRICA

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

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

La intoxicación por etanol es una causa común de náusea y vómito (Hasler, 2015). La abstinencia también contiene un cortejo clínico (10 ítems) en el que las náuseas y vómitos están presentes en puntuaciones de 0-7 de intensidad de CIWA-Ar (Sullivan et al., 1989).

El consumo de etanol por tiempo prolongado puede causar diarrea secretora al lesionar el enterocito y disminuir por ese mecanismo la absorción de agua y sodio, además de apresurar el tránsito y de provocar otras alteraciones (Camilleri y Murray, 2015).

4. PATOLOGIA PANCREÁTICA

4.1 PANCREATITIS AGUDA

El alcohol es la segunda causa más común de pancreatitis aguda, propicia 15 al 30 % de los casos. En su etiopatogenia se han involucrado: efectos directos de alcohol, del acetaldehído, del déficit de citrato y reducción del flujo sanguíneo (isquémico), también por incrementar el nivel de los triglicéridos séricos puede desencadenar una crisis de pancreatitis aguda (Sakorafas and Tsiotou, 2000). El 25 % de los pacientes que han presentado un ataque de pancreatitis aguda, mostrara una recidiva. Los 2 factores causales más comunes son el consumo de bebidas alcohólicas y colelitiasis (Conwell, Banks and Greenberger, 2015).

4.2 PANCREATITIS CRÓNICA

El alcoholismo es la causa más frecuente de pancreatitis crónica (Yang, Vadhavkar, Singh and Omary, 2008). Consumir alcohol y fumar tabaco se vincula con fibrosis pancreática, calcificaciones y progresión de la enfermedad (Sakorafas and Tsiotou, 2000).

Una de las causas de diarrea crónica en base al mecanismo fisiopatológico de esteatorrea, es la pancreatitis crónica alcohólica, que genera mala digestión intraluminal por insuficiencia exocrina del páncreas (alteración que se produce cuando se pierde más del 90 % de la función secretora de esta glándula) (Camillieri y Murray, 2015).

5. PATOLOGIA HEPÁTICA

El alcohol es el tercer factor de riesgo más grande para la carga de enfermedad. El consumo dañino del alcohol causa 2,5 millones de muertes cada año. La mayor parte de la mortalidad atribuida al alcohol es secundaria a la cirrosis.

La cantidad y la duración del consumo de alcohol son los factores mas importantes para el desarrollo de hepatopatía alcohólica.

El consumo crónico y excesivo de alcohol es una de las principales causas de enfermedad hepática. La patología de la hepatopatía alcohólica consiste en tres lesiones principales, la lesión progresiva rara vez existe en forma pura: 1) hígado graso, 2) hepatitis alcohólica y 3) cirrosis.

El hígado graso existe en >90 % de los bebedores cotidianos y los que beben de forma compulsiva. Un porcentaje mucho menor de los bebedores con alcoholismo intenso progresa a hepatitis alcohólica, considerada precursora de la cirrosis. El pronóstico de la hepatopatía alcohólica grave es funesto; la mortalidad de pacientes con este trastorno concurrente con cirrosis es cercana a 60 % a cuatro años. Aunque el alcohol se considera una toxina hepática directa, sólo 10 a 20 % de los alcohólicos desarrolla hepatitis alcohólica. Se desconoce la explicación para esta aparente paradoja, pero implica una interacción compleja entre factores facilitadores, como los patrones de ingestión, dieta, obesidad y género . No hay herramientas diagnósticas que permitan predecir la susceptibilidad individual a la hepatopatía alcohólica. Los pacientes con hepatopatía alcohólica a menudo se identifican mediante pruebas de detección rutinarias (Zimmermann, et al., 2012; Maillard and Sorrell, 2015).

5.1 HIGADO GRASO O ESTEATOSIS

El hígado tiene un repertorio limitado de respuestas a la lesión. El hígado graso es la respuesta histológica inicial y más frecuente a los estímulos hepatóxicos, incluida la ingestión excesiva de alcohol (Sobolewski, et al., 2015).

La acumulación de grasa dentro de los hepatocitos perivenulares coincide con la localización de la deshidrogenasa alcohólica, la principal enzima para el metabolismo del etanol.

La ingestión continua de alcohol induce la acumulación de grasa en todo el lobulillo hepático. A pesar del intenso cambio adiposo y distorsión de los hepatocitos con la grasa macrovesicular, el cese del consumo permite la normalización de la estructura hepática y el contenido de grasa. Las alteraciones de laboratorio típicas en el hígado graso son inespecíficas e incluyen aumentos modestos de aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT) y γ -glutamil transpeptidasa (GGTP), a menudo acompañados de hipertrigliceridemia e hiperbilirrubinemia (Maillard and Sorrell, 2015).

5.2 HEPATITIS ALCOHÓLICA

El avance después de la etapa de hígado graso parece requerir de factores de riesgo adicionales aún por definir. Aunque existen predisposiciones genéticas, la proteína 3 que contiene dominio de fosfolipasa semejante a patatina (PNPLA3), el género es un determinante sólido para la hepatopatía alcohólica (las mujeres son más susceptibles que los hombres para la hepatopatía alcohólica, debido a efectos aun no bien comprendidos del estrógeno, la proporción de grasa corporal y el metabolismo gástrico del alcohol). La obesidad, una dieta rica en grasa y el efecto protector del café (Kennedy et al., 2016) se han postulado como participantes en el proceso patogénico. La infección crónica por el virus de hepatitis C (HCV) es una comorbilidad concomitante relevante en la progresión de la hepatopatía alcohólica (desarrollan hepatopatía descompensada a una edad más joven y tienen una supervivencia general menor). Incluso el consumo moderado de alcohol de 20 a 50 gr al día aumenta el riesgo de cirrosis y cáncer hepatocelular en personas infectadas por HVC. El consumo >50 gr al día de etanol en pacientes infectados por VHC reduce la eficacia del tratamiento antiviral basado en interferón.

Se desconoce la patogenia de la lesión hepática alcohólica. La base conceptual actual es que el etanol actúa como hepatoxina directa (liberación de citocina y perpetuación de la lesión por procesos inmunitarios) y que la desnutrición no tiene una función relevante. Mecanismos biológicos enterobacterias (Tuomisto et al., 2014), genéticos (Li, Zhao and Gelernter, 2012; More et al., 2013; Chamorro et al., 2014), se han relacionado.

La característica de la hepatitis alcohólica es la lesión del hepatocito caracterizada por degeneración globosa, necrosis irregular, infiltrado polimorfonuclear y fibrosis del espacio perivenular y perisinusoidal de Disse. A menudo existen cuerpos de Mallory-Denk en los casos avanzados, pero no son específicos ni necesarios para establecer el diagnóstico.

Las alteraciones de laboratorio, en la hepatitis alcohólica, en contraste con otras causas de hígado graso, la AST y la ALT casi siempre se elevan dos a siete veces. Rara vez son > 400 UI y el cociente AST/ALT ES > 1. La hiperbilirrubinemia se acompaña de aumentos modestos en la concentración de de fosfatasa alcalina.

Se cree que la hepatitis alcohólica es precursora de la cirrosis. Sin embargo, como con el hígado graso, es reversible cuando se suspende el consumo alcohólico (Maillard and Sorrell, 2015).

5.3 CIRROSIS

Al final, la lesión del hepatocito y la regeneración alterada después del consumo de alcohol se relacionan con la activación de células estelares y producción de colágena., que son los fenómenos clave en la fibrogénesis. La fibrosis resultante del consumo continuo de alcohol determina el trastorno estructural del hígado y de la fisiopatología relacionada (Li, Zhao and Gelernter, 2012; More et al., 2013; Chamorro, et al., 2014; Ozaki, et al., 2016; Moreau, 2016).

La cirrosis se encuentra hasta en un 50 % de los pacientes con hepatitis alcohólica

demostrada por biopsia y su regresión es incierta, incluso con la abstinencia.

Las alteraciones de laboratorio, el trastorno de la función sintética de los hepatocitos indica enfermedad más grave. La hipoalbuminemia y la coagulopatía son frecuentes en la lesión hepática avanzada. La demostración ecográfica de la inversión del flujo en la vena porta, ascitis y colaterales venosos intraabdominales indica lesión hepática grave, con menor probabilidad de reversión completa.

Los pacientes graves con hepatitis alcohólica tienen tasas de mortalidad a corto plazo (30 días) > 50 %. La hepatitis alcohólica grave va precedida por coagulopatía (aumento del tiempo de protrombina > 5 s), anemia, concentraciones de albúmina sérica < 25 g/l (2,5 mg/ 100ml), bilirrubina sérica > 137 umol/L (8 mg/100 ml), insuficiencia renal y ascitis (Tripodi, et al. 2011).

Una función discriminadora calculada en $4,6 \times$ [prolongación del tiempo de protrombina sobre el control (segundos)]+ bilirrubina sérica (mg/100ml) permite identificar a los pacientes con mal pronóstico (función discriminadora >32).

Una calificación de en el Model for End-Stage Liver Disease (MELD) > 21 también se relaciona con mortalidad significativa en la hepatitis alcohólica.

La presencia de ascitis, hemorragia por varices, encefalopatía profunda o síndrome hepatorenal predice un pronóstico funesto (Maillard and Sorrell, 2015).

La abstinencia completa de alcohol es la piedra angular del tratamiento (Addolorato, et al., 2013; Vuittonet, et al., 2014). La omisión total del consumo de alcohol se relaciona con mejoría en la supervivencia y la posible reversión de la lesión histológica, cualquiera que sea el cuadro clínico inicial. Se ha valorado de forma extensa la utilización de glucocorticoides (Rambaldi and Glud, 2009; Singh et al., 2015; Pavlov, et al, 2016; Hmoud et al., 2016), pentoxifilina (Whitfield et al., 2009), S-adenosyl-L metionina (Pavlov et al.; 2015), modulación inmunitaria (Gurusamy et al., 2015), trasplante hepático (Egawa et al., 2014; Shasthry and Sarin, 2016).

6. PATOLOGÍA NEUROLÓGICA

Alrededor de 35 % de los bebedores (y una proporción mucho mas alta de los alcohólicos) presenta un desmayo, es decir, un episodio de *amnesia anterógrada transitoria*, en la cual la persona olvida todo o parte de lo que ocurrió durante una noche de embriaguez. Otro problema frecuente que se presenta después que se han consumido una o dos bebidas poco antes de la hora de acostarse, es la *alteración del sueño*. Aunque el alcohol podría al principio ayudar a una persona a dormir, altera el sueño durante el resto de la noche. También se alteran las etapas del sueño y se reduce el tiempo transcurrido en el sueño de movimientos oculares rápidos (REM) y profundo. El alcohol relaja los músculos de la faringe, lo cual puede ocasionar ronquidos y exacerbar la apnea del sueño; los síntomas de esto último ocurren en el 75 % de los varones alcohólicos mayores de 60 años de edad. Los pacientes también presentan ensoñaciones inquietantes y a veces perturbadoras. Todos estos trastornos del sueño son más acentuados en los alcohólicos y su persistencia puede contribuir a las recaídas.

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

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

Cerca de 1 % de los alcohólicos desarrolla *degeneración o atrofia cerebelar*, lo que ocasiona un Sd. de bipedestación y marcha inestables progresivas, a menudo acompañadas de

nistagmo ligero; los estudios de neuroimagen revelan atrofia del vermis cerebelar. Por fortuna, muy pocos alcohólicos (quizá sólo uno de 500 para el sd completo) desarrollan los *Síndromes de Wernicke* (oftalmoparesia, ataxia y encefalopatía) y *Korsakoff* (amnesia retrógrada y anterógrada), aunque una proporción más elevada tiene uno o más hallazgos neuropatológicos relacionados con estos trastornos. Esto se debe a las bajas concentraciones de tiamina, sobre todo en personas predispuestas, con deficiencias de la transcetolasa.

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

6.1 POLINEUROPATIA PERIFERICA

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

6.2 INSUFICIENCIA DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

Las neuropatías periféricas son las causas más frecuentes de insuficiencia crónica del sistema nerviosos autónomo. Las anormalidades en la función vagal para simpática y simpática eferente por lo común son leves en individuos con neuropatía alcohólica. Surgen síntomas clínicos de insuficiencia de tipo autónomo por lo común cuando la polineuropatía es grave y coexiste a menudo con encefalopatía de Wernicke. La *hipotensión ortostática* en general depende del ataque del tallo cerebral. La *impotencia* es un problema grave, pero ñlas anormalidades coexistentes en las hormonas gonadales pueden disimular el componente parasimpático. El ataque del sistema nerviosos autónomo puede contribuir a los índices altos de mortalidad propios del alcoholismo (Low and Engstrom, 2015).

6.3 ENCEFALOLAPÍA DE WERNICKE-KORSAKOFF

La tiamina es un cofactor de varias enzimas, como la transcetolasa, la piruvatodeshidrogenasa y la cetoglutarato α deshidrogenasa. La carencia de tiamina produce disminución difusa de la utilización cerebral de la glucosa y provoca daño mitocondrial. Debido a la

alteración de la actividad de la cetoglutarato α deshidrogenasa se genera una acumulación de glutamato, lo cual, unido a la deficiencia energética, puede provocar daño celular excitotóxico (Hemphill, Smith and Gress, 2015).

El cuadro clínico es el de un paciente desnutrido (con frecuencia alcohólico, aunque no siempre) con confusión, ataxia y dipopía derivada de la inflamación y necrosis de estructuras periventriculares de la línea media, como el tálamo dorsomedial, cuerpos mamilares, cerebelo medial, sustancia gris periacueductal y núcleos troclear y abductor. El daño al tálamo dorsomedial, se relaciona más con la pérdida de memoria (Seeley and Miller, 2015).

Tratamiento: La Enfermedad de Wernicke es una urgencia médica y requiere la administración inmediata de tiamina, en dosis de 100 mg por vía intravenosa o intramuscular, puede revertir el cuadro, si se administra en los primeros días después del inicio de los síntomas. Esta dosis debe mantenerse a diario hasta que el paciente reanude una dieta normal y debe inyectarse antes de suministrar cualquier solución glucosada intravenosa. Algunos proponen aplicar dosis mayores de 100 mg cada 6 h o más. La administración de glucosa puede precipitar una enfermedad de Wernicke en un paciente no afectado con anterioridad o dar lugar a empeoramiento rápido de una modalidad inicial de la enfermedad. Por esta razón, debería administrarse tiamina a todos los pacientes alcohólicos que precisen glucosa parenteral (Gregory and Martin del Campo, 2014).

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

6.4 DEGENERACIÓN ALCOHÓLICA CEREBELOSA

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

6.5 ENFERMEDAD DE MARCHIAFAVA-BIGNAMI

La demencia puede acompañar al alcoholismo crónico y puede ser resultado de la desnutrición relacionada, sobre todo de vitaminas del grupo B y en particular de la tiamina. Sin embargo, otros aspectos poco definidos del alcoholismo crónico también ocasionan daño cerebral. Hay informes de un síndrome idiopático poco frecuente de demencia y convulsiones con degeneración del cuerpo calloso, sobretodo en bebedores de vino tinto italiano “*enfermedad de Marchiafava-Bignami*” (Seeley y Miller, 2015). Se caracteriza por alteración del estado mental, convulsiones y síntomas del sistema nervioso central multifocales (disartria, disfagia, tetraparesia, astasia-abasia, Babinsky), que resulta de la desmielinización progresiva y necrosis del cuerpo calloso (Chen and Cheng, 2012; Kinno et al., 2013; Hoshino et al., 2013; Kakkar, Prakashini and

Polnaya, 2014; Hillbom et al., 2014; Lakanatos et al., 2014; Lucato, Freua and Kok, 2015; Pinto et al., 2016).

7. PATOLOGIA DEL SISTEMA METABÓLICO

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

Entre 2 (a bajas concentraciones sanguíneas de alcohol) y 10 % (a altas concentraciones sanguíneas de alcohol) del etanol es excretado directamente por los pulmones, la orina o el sudor, pero la mayor parte es metabolizado para formar acetaldehído, sobre todo en el hígado. La vía más importante ocurre en el citosol celular, donde la alcohol deshidrogenasa (ADH) produce acetaldehído, el cual después es destruido rápidamente por la aldehído deshidrogenasa (ALDH) en el citosol y las mitocondrias. Una segunda vía metabólica en los microsomas del retículo endoplásmico liso (MEOS), interviene en ≥ 10 % de la oxidación de etanol en caso de altas concentraciones sanguíneas de alcohol.

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

7.1 HIPOGLUCEMIA ALCOHOLICA

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

7.2 CETOACIDOSIS ALCOHÓLICA

La *cetoacidosis alcohólica (AKA)*, que probablemente refleja una disminución de la oxidación de los ácidos grasos aunada a una dieta deficiente o a vómitos recidivantes, se puede diagnosticar erróneamente como cetosis diabética. Con la primera, los pacientes muestran un incremento de las cetonas en suero junto con un incremento leve de la glucosa pero un desequilibrio aniónico considerable, un incremento leve a moderado del lactato sérico y un cociente hidroxibutirato β / lactato entre 2:1 y 9:1 (lo normal es 1:1) (Schuckit, 2015). La AKA casi siempre

se acompaña de déficit en el líquido extracelular y es necesaria la sustitución, mediante la administración IV de solución salina y glucosa (glucosa al 5% en solución salina al 0,9 %). (DuBose, 2015).

7.3 HIPOFOSFATEMIA

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

7.4 HIPERURICEMIA

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

7.5 DISLIPEMIAS

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

7.6 DEFICIENCIA DE FOLATO

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

7.7 DEFICITS VITAMINICOS B: DE TIAMINA, RIBOFLAVINA, NIACINA, PIRIDOXINA.

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

La deficiencia de tiamina (vitamina B1): El alcohol interfiere directamente con la absorción de tiamina y con la síntesis de pirofosfato de tiamina, al tiempo que incrementa su excreción urinaria. La tiamina siempre debe ser sustituida cuando se realimenta a un paciente con alcoholismo, ya que la reposición de carbohidratos sin la administración adecuada de tiamina puede precipitar deficiencia aguda de esta vitamina, con acidosis láctica. La deficiencia de esta vitamina puede ser un factor subyacente en los accidentes por vehículos motorizados y se podría pasar por alto en caso de traumatismo craneoencefálico. En las etapas iniciales de la deficiencia de tiamina se presenta anorexia y síntomas inespecíficos (p. ej., irritabilidad, disminución de la memoria de corto plazo). Los casos crónicos provocan beriberi, que se clasifica por lo general en húmedo y seco, aunque existe una superposición importante entre ambas categorías. En cualquier variante de beriberi, los pacientes se quejan de dolor y parestesia. El beriberi húmedo se presenta sobre todo con síntomas cardiovasculares, por la alteración del metabolismo energético del miocardio y la disautonomía; se presenta después de consumir tres meses de dieta deficiente en tiamina. Los pacientes se presentan con cardiomegalia, taquicardia, insuficiencia cardiaca congestiva de gasto elevado, edema periférico y neuritis periférica. Los individuos con beriberi seco se presentan con neuropatía periférica simétrica de los sistemas motor y sensorial con hiporeflexia. La neuropatía afecta las piernas de manera considerable, y existe dificultad para incorporarse después de estar en cuclillas. Los alcohólicos con deficiencia crónica de tiamina también tienen manifestaciones del sistema nervioso central (SNC) conocida como encefalopatía de Wernicke, que consiste en nistagmo horizontal, oftalmoplejía (por debilidad de uno o más músculos extraoculares), ataxia cerebelar y alteración mental. Cuando hay pérdida adicional de la memoria y psicosis de confabulación, el cuadro se conoce como síndrome de Wernicke-Korsakoff. A pesar del cuadro clínico típico y del antecedente, este trastorno no se diagnostica en la medida correcta. En la deficiencia aguda de tiamina, con signos cardiovasculares o neurológicos, deben administrarse 200 mg de tiamina cada 8 horas/ IV hasta que ya no ocurra mejoría adicional en los síntomas agudos; más tarde se administra tiamina por VO (10 mg por día) hasta que se logre la recuperación completa. Se presenta mejoría cardiovascular y oftalmopléjica en las primeras 24 horas. Las otras manifestaciones se resuelven en forma gradual, aunque la psicosis en el síndrome de Wernicke-Korsakoff puede ser permanente o persistir durante varios meses. Se deben corregir al mismo tiempo otras deficiencias de nutrientes (Russell and Suter, 2015):

Déficit de riboflavina (Vitamina B2): Participa como coenzima respiratoria y donante de electrones, en metabolismo de lípidos, carbohidratos y proteínas. Las enzimas que contienen dinucleótido de flavina y adenina (FAD) o mononucleótido de flavina (FMN) como grupos prostéticos se conocen como flavoenzimas (p.ej. ácido succínico deshidrogenasa, monoaminoxidasa, glutatión reductasa). Participa en el metabolismo de fármacos y esteroides, incluidas las reacciones de desintoxicación. Las manifestaciones clínicas de su déficit (carencia nutricional) son inespecíficas: lesiones en las superficies mucocutáneas de la boca y la piel, vascularización corneal, anemia y cambios en la personalidad. La capacidad que tiene el tubo digestivo para absorber riboflavina es limitada (casi 20

mg si se administran en una dosis oral).

Déficit de niacina (Vitamina B3): El término niacina se refiere al ácido nicotínico y a la nicotinamida y sus derivados biológicamente activos. Sirven como precursores de dos coenzimas, el dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD) y fosfato de NAD (NADP), los cuales son importantes en numerosas reacciones de oxidación y reducción en el organismo. Además, son activos en las reacciones de transferencia de difosfato de adenina-ribosa involucradas en la reparación del DNA y movilización de calcio. La deficiencia produce pelagra, en países occidentales, se encuentra en alcohólicos; en sujetos con déficits congénitos de absorción intestinal y renal de triptófano (precursor de niacina) y en Sd. carcinoide; la isoniazida es análogo estructural de la niacina y puede precipitar pelagra. Los primeros síntomas de pelagra son pérdida del apetito, debilidad generalizada e irritabilidad, dolor abdominal y vómito. Después se presenta glositis con lengua brillante y un exantema pigmentado y escamoso característico, con predominio en las zonas expuestas a la luz solar. Este exantema se conoce como collar de Casal porque forma un círculo alrededor del cuello; se observa en casos avanzados. Es posible encontrar vaginitis y esofagitis. También son parte del síndrome de pelagra la diarrea (una parte se debe a proctitis y otra a absorción deficiente), depresión, convulsiones y demencia. Las principales manifestaciones de este síndrome en ocasiones se conocen como “las cuatro D”: (dermatitis, diarrea y demencia que llevan al deceso). El tratamiento de la pelagra consiste en administrar complementos orales de 100 a 200 mg de nicotinamida o ácido nicotínico tres veces al día durante cinco días.

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

Déficit de cianocobalamina (Vitamina B12): El alcohol causa absorción deficiente de cobalamina, la clínica suele ser neurológica: neuropatía periférica bilateral (defecto en la conversión de homocisteína en metionina) o degeneración (desmielinización) de las vías piramidales y posteriores de la médula espinal y, con menos frecuencia, atrofia óptica o síntomas cerebrales. La anemia megaloblástica es poco frecuente. En general, se intenta el tratamiento con cobalamina al menos por tres meses para determinar si los síntomas mejoran (Hoffbrand, 2015).

7.8 CAMBIOS HORMONALES

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

8. PATOLOGIA DEL APARATO LOCOMOTOR

8.1 OSTEOPOROSIS

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

8.2 MIOPATÍAS

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

9. PATOLOGIA UROLÓGICA y GINECOLÓGICA

9.1 INSUFICIENCIA TESTICULAR

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

9.2 DISFUNCIÓN ERECTIL

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

9.3 CAMBIOS CICLO MENSTRUAL

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

9.4 SINDROME ALCOHÓLICO FETAL

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

10. PATOLOGIA DEL SISTEMA HEMATOPOYÉTICO

10.1 SERIE ROJA: MEGALOBLASTOSIS

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

10.2 SERIE BLANCA: NEUTROPENIA

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

10.3 SERIE PLAQUETAR: TROMBOCITOPENIA

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

11. PATOLOGÍA ONCOLÓGICA

11.1 CARCINOMA HEPATOCELULAR

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

11.2 AUMENTO DE RIESGO DE CÁNCER

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

12. ALGORITMO DE DERIVACION DE PACIENTES CON PATOLOGIA ORGANICA ASOCIADA AL ALCOHOLISMO

VALORACIÓN DE TRASTORNO POR CONSUMO DE ALCOHOL

12.1 ¿Abstinente o no abstinente?

12.2 ¿Patología orgánica inducida por el alcohol?

1. Manifestaciones Clínicas:

1. Anamnesis.
2. Exploración clínica:
 1. Digestivo.
 2. Neurología.
 3. Cardiología.
 4. Endocrino.
 5. Reumatología.
 6. Urología.
 7. Hematología.
 8. Oncología.
 9. Infeccioso.
 10. Psiquiatría.

2. Pruebas Complementarias:

1. Analítica específica:
 1. Bioquímica: Glucosa, urea, creatinina, transaminasas (GOT, GPT, GGT), Colesterol (total, HDL, LDL), triglicéridos, ácido úrico, transferrina deficiente en carbohidratos (CDT).
 2. Hemograma: Recuento y fórmula.
 3. Serologías: VHB (AgHBV, AcVHBc; AcVHBs); VHC (AcHVC); VIH; Lues (VRDL, RPR).
2. Radiológica: Rx convencional, ecografía, TAC, RMN, PET-TAC.
3. EKG: Derivaciones precordiales,
4. Pruebas electrofisiológicas: Electromiografía, electroencefalograma, Potenciales evocados (P.300)
5. Monitorización constantes: peso, talla, IMC, Saturación O₂, tensión arterial. glucometer, cooximetría, alcoholímetro.

12.3 Derivación a especialidad valorada: Informe de derivación.

12.3.1 *Urgente* (Urgencias hospitalarias): Por sus medios o Transporte Sanitario (TNA, BRAVO, SAMU).

12.3.2 *No urgente* (Consultas externas Hospital/ Centro de Especialidades): Solicitud de interconsulta (Primera, primera/sucesiva).

12.4 Seguimiento del paciente tras la valoración de la especialidad consultada.

12.4.1 *Aguda* (Urgencias Hospitalarias): Por sus medios o Transporte Sanitario.

12.4.2 *Crónica* (Consultas externas Hospital/ Centro de Especialidades): Solicitud de interconsulta (Sucesiva, sucesiva/primer).

12.1 ¿Abstinente o no abstinente?

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

No siempre, será posible la abstinencia alcohólica, pero siempre trataremos de aplicar medidas de reducción del daño y a ser posible que le ayuden al logro de la abstinencia para la derivación realizada.

12.2 ¿Patología orgánica inducida por el alcohol?

12.2.1 Manifestaciones Clínicas.

12.2.2 Pruebas Complementarias.: Dependerán de la problemática encontrada, algunas se podrán iniciar desde la Unidad de alcoholismo y otras se solicitarán desde la especialidad consultada.

12.3 Derivación a especialidad valorada (primera):

Va a depender del estado general del paciente y de la gravedad de la problemática encontrada en la exploración. La urgencia orgánica se evalúa en puerta de urgencias de hospital y allí se valorará la necesidad de tratamiento en puerta, en urgencias intermedias o en planta. La no urgente y por tanto demorable, se realizará de manera ambulatoria por la especialidad correspondiente, en las Consultas externas de hospital o en Centro de Especialidades correspondiente al Departamento de Salud del paciente.

12.4 Seguimiento del paciente tras la valoración de la especialidad consultada:

Tras la estabilización clínica, el tratamiento aplicado requerirá de seguimiento ambulatorio por parte de la especialidad, en la mayoría de los casos (sucesiva). En aquellas circunstancias en las que no se requiera, también puede desestabilizarse de nuevo o aparecer otra complicación (primera/sucesiva) el paciente en el contexto del seguimiento clínico en la unidad de alcoholismo y será remitido de nuevo (sucesiva/primer).

13. BIBLIOGRAFÍA

- Addolorato, G. et al. (2013) "Management of alcohol dependence in patients with liver disease". *CNS Drugs*. Vol: 27 (4), pp: 287-99.
- Amato, A.A; Barohn, R.J. (2015) "Neuropatía periférica" en Harrison 19ª Ed. *Mc GrawHill Education*, Vol 2. Cap: 459, pp:2674-94.
- Aminoff, M.J. (2015) "Entumecimiento, hormigueo e hipoestesia" en Harrison 19ª Ed. *Mc GrawHill Education*, Vol 1. Cap: 31, pp: 160-1.
- Balbao, C.E.; de Palola, A.A.; Fenelon, G.(2009) " Effects of alcohol on atrial fibrillation: myths and truths". *The Adv Cardiovasc Dis*. Vol: 3(1), pp: 53-63.
- Bienia, A.; Sodolski, W.; Luchowska, E. (2002) "The effect of chronic alcohol abuse on gastric and duodenal mucosa". *Annales Universitatis Mariae Curie-Sklodowska*. Vol: 57 (2), pp: 570-82.
- Briasoulis, A.; Agarwal, V.; Messerli, f.h. (2012) "Alcohol consumption and the risk of hipertensión in men and women: a systematic review and meta-analysis". *Journal of Clinical Hipertensión*. Vol 14 (11), pp: 792-8.
- Burns, C.M.; Wortmann, R.L. (2015) " Trastornos del metabolismo de la purinas y piriminidinas" en Harrison 19ª Ed. *Mc GrawHill Education*, Vol 2. Cap: 431e, pp:431 e-1-5.
- Camilleri, M.; Murray, J.A. (2015) "Diarrea y Estreñimiento" en Harrison 19ª Ed. *Mc GrawHill Education*, Vol 1. Cap: 55, pp:268-9.
- Carey, M.G.; Al-Zaiti, S.S.;Korik, T.M.; Pelter, M. (2014) "Holiday heart syndrome". *American Journal of Critical Care*. Vol 23 (2), pp: 171-2.
- Carr, B.I. (2015) "Tumores de hígado y vías biliares" en Harrison 19ª Ed. *Mc GrawHill Education*, Vol 2. Cap: 111, pp: 544-52.
- Chamorro, A.J. et al.(2014) "Systematic review with meta-analysis: the I148M variant of patatin-like phospholipase domain-containing 3 gene (PNPLA3) is significantly associated with alcoholic liver cirrhosis", *Alimentary Pharmacology&Therapeutics from Journals*. Vol: 40 (6), pp: 571-81.
- Chen, M.H.; Cheng, C.A. (2012) Alcoholic ketoacidosis coincides with acute Marchiafava-Bignami disease. *American Journal of Emergency Medicine*. Vol: 30 (9), pp: 2087-e7-8.
- Conwell, D.L.; Banks, P.; Greengerger, N.J. (2015) "Pancreatitis aguda y crónica" en Harrison 19ª Ed. *Mc GrawHill Education*, Vol 2. Cap: 371, pp.2090-102.
- Cortés, M. et al (2013) "Consecuencias bio-psico-sociales derivadas del consumo agudo y crónico de alcohol" en Alcoholismo. Guías clínicas Socidrogalcohol basadas en la evidencia científica. 3ª Ed. *Saned*. pp.44-68.
- Costanzo, S. et al. (2010) "Cardiovascular and Overall Mortality Risk in Realtion to Alcohol Consumption in Patients With Cardiovascular Disease". *Circulation*. Vol:121, pp: 1951-1959.
- Cryer, P.E.; Davis, S.N. (2015) Hipoglucemia en Harrison 19ª Ed. *Mc GrawHill Education*, Vol 2. Cap: 420, pp.2430-33.
- Crowdy, K.A.; Marple-Horvat, D.E. (2004) Alcohol affects eye movements essential for visually guided stepping. *Alcoholism: Clinical &Experimental Research*. Vol: 28 (3), pp: 402-7.
- Day, C.P.; James, O.F.; Butler, T.J.; Campbell, R.W. (1993) "QT prolongation and sudden caardiac death in patients with alcoholic liver disease". *Lancet*.Vol: 341(8858), pp: 1423-8.
- Del Valle, J. (2015) "Úlcera péptica y trastornos relacionados"en Harrison 19ª Ed. *Mc*

- GrawHill Education*, Vol 2. Cap: 348, pp: 1911-32.
- DuBose, T. D. (2015) Acidosis y Alcalosis en Harrison 19ª Ed. *Mc GrawHill Education*, Vol 2. Cap: 66, pp: 318-19.
 - Edwards, M.J.; Deuschl, G.(2013) Tremor Syndromes. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology from Journals*. Vol: 19 (5), pp: 1213-24.
 - Egawa, H. et al (2014) “Risk factors for alcohol relapse after liver transplantation for alcoholic cirrhosis in Japan”. *Liver Transplantation*. Vol: 20 (3), pp: 298-310.
 - Fernandez-Solá, J. et al. (2002) “ Angiotensin-Converting Enzyme Gene Polimorphism Is Associated with Vulnerability to Alcoholic Cardiomyopathy”. *Annals of Internal Medicine from Journals*. Vol: 137 (5), pp: 321-326.
 - Fernandez-Sola, J.; Nicolás-Arfelis, J.M. (2002) “Gender differences in alcoholic cardiomyopathy”. *Journal of Gender-Specific Medicine*. Vol: 5(1), pp: 41-7.
 - Fitzpatrick, L.E.; Jackson, M.; Crowe, S.F.(2008) The relationship between alcoholic cerebellar degeneration and cognitive and emotional functioning. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. Vol: 32 (3), pp: 466-85.
 - Fitzpatrick, L.E.; Crowe, S.F. (2013) Cognitive and emotional deficits in chronic alcoholics: a role for the cerebellum?. *Cerebellum*. Vol: 12(4), pp: 520-33.
 - George, A., Figueredo, V.M. (2010) “ Alcohol and arrhythmias: a comprehensive review. *Journal of Cardiovascular Medicine*. Vol 11, pp. 221-8.
 - George, A.; Figueredo, V.M. “Alcoholic cardiomyopathy: a review”. *Journal of Cardiac Failure*. Vol: 17, pp: 844-9.
 - Ghadri, J.R., Templin, C., Firat, PhD. et al.(2013) “Holiday Heart Block: Alcohol-induced PR prolongation”. *The American Journal of Medicine*, ECG image of the month., 7-5-2013.
 - Gregory, S.D.; Martin del Campo, C. (2014) Wernicke encephalopathy: a medical emergency. *CMAJ*. VOL: 186(8), pp:295.
 - Guzzo-Merello, G. et al. (2014) “Alcoholic cardiomyopathy”. *World Journal of Cardiology*. Vol: 6 (8), pp: 771-81.
 - Guzzo-Merello, G. et al. (2015) “Natural history and prognostic factors in alcoholic cardiomyopathy”. *JACC Heart Failure*. Vol:3(1). Pp: 78-86.
 - Hasler, W.L. (2015) “Náusea, vómito e indigestión” en Harrison 19ª Ed. *Mc GrawHill Education*, Vol 1. Cap: 54, pp.258-63.
 - Heimburger, D.C. (2015) “Desnutrición y valoración nutricional” en Harrison 19ª Ed. *Mc GrawHill Education*, Vol 1. Cap: 97, pp: 461.
 - Hemphill, J.C.; Smith, W.S.; Gress, D.R. (2105) “Cuidados intensivos neurológicos, incluidas encefalopatía hipóxica-isquémica y hemorragia subaracnoidea” en Harrison 19ª Ed. *Mc GrawHill Education*, Vol 2. Cap: 330, pp.1777-84.
 - Hillbom, M. et al. (2014) Diagnosis and management of Marchiafava-Bignami disease: a review of CT/MRI confirmed cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. Vol: 85 (2), pp: 168-73.
 - Hmoud, B.S.; Patel, K.; Bataller, R.; Singal, A.K. (2016) “Corticosteroids and occurrence of and mortality from infections in severe alcoholic hepatitis: a meta-analysis of randomized trials”. *Liver International*. Vol: 36 (5), pp: 721-8.
 - Hoffbrand, A.V. (2015) “Anemias megaloblásticas” en Harrison 19ª Ed. *Mc GrawHill Education*, Vol 2. Cap: 128, 640-49.
 - Hoshino, Y. et al.(2013) Marchiafava-Bignami disease mimics motor neuron disease: case report. *BMC Neurology*. Vol: 13, pp: 208.
 - Iacovoni, A.; De Maria, R.; Gavazzi, A.(2010) “Alcoholic cardiomyopathy” *J Cardiovasc Med (Hagestown)*. Vol: 11(12), pp: 884-92.

- Ikeahara, S. et al. (2009) "Alcohol consumption, social support and risk of stroke and coronary heart disease among Japanese men: the JPHC Study". *Alcoholism: Clinical & Experimental Research*. Vol: 33(6), pp: 1-32.
- Kahrilas, P.J.; Hirano, I. (2015) "Enfermedades del esófago" en Harrison 19ª Ed. *Mc GrawHill Education*, Vol 2. Cap: 347, pp: 1904-10.
- Kakkar, C.; Prakasshini, K.; Polnaya, A. (2014) Acute Marchiafava-Bignami disease: clinical and serial MRI correlation. *BMJ Case Reports*. Vol 2014.
- Kennedy, O.J. et al. (2016) "Systematic review with meta-analysis: coffee consumption and the risk of cirrhosis". *Alimentary Pharmacology & Therapeutics from Journals*. Vol: 43 (5), pp: 562-574.
- Kinno, R. et al. (2013) Cerebral microhemorrhage in Marchiafava-Bignami disease detected by susceptibility-weighted imaging. *Neurological Sciences*. Vol: 34 (4), pp: 545-8.
- Kokolis, S. et al. (2006) "Effects of alcoholism on coronary artery disease and left ventricular dysfunction in male veterans". *Journal of Invasive Cardiology*. Vol: 18 (7), pp: 304-7.
- Krasniqui A., Bostaca, I., Dima-Cosma, C., Crisu, D. Aursulesei V. (2011) "Efecte artimogene ale etanolului". *Rev Med Soc Med Din Iasi*. 115, pp. 1052-6.
- Kycna, P.; Murín, J. (2011) "Alcoholic cardiomyopathy..still a topical diagnosis". *Vnitr Lek*. Vol:57 (2), pp: 163-9.
- Laine, L. (2015) "Hemorragia de tubo digestivo" en Harrison 19ª Ed. *Mc GrawHill Education*, Vol 1. Cap: 57, pp:276-77.
- Lakatos, A. et al. (2014) Marchiafava-Bignami disease: An acquired callosotomy. *Neurology*. Vol: 83 (13), pp: 1219.
- Lee, W.K.; Reagan, T.J. (2002) "Alcoholic cardiomyopathy: is it dose-dependent?". *Congestive Heart Failure*. Vol: 8 (6), pp: 303-6.
- Li, D.; Zhao, H.; Gelernter, J. (2012) "Further clarification of the contribution of the ADH1C gene to vulnerability of alcoholism and selected liver diseases". *Human Genetics*. Vol: 131 (8), pp: 1361-74.
- Low, P.A.; Engstrom, J.W. (2015) Trastornos del Sistema nervioso autónomo" en Harrison 19ª Ed. *Mc GrawHill Education*, Vol 2. Cap: 454, pp: 2642.
- Lucato, L.T.; Freua, F.; Kok, F. (2015) Chronic stage of Marchiafava-Bignami disease. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. Vol: 73 (10), pp: 890.
- Maillard, M.E.; Sorrell, M.F.(2015) Hepatopatía Alcohólica en Harrison 19ª Ed. *Mc GrawHill Education*, Vol 2. Cap: 363, pp: 2052-57.
- McVary, K.T. (2015) "Disfunción sexual" en Harrison 19ª Ed. *Mc GrawHill Education*, Vol 1. Cap: 67, pp: 326-7.
- Metha, A.J.(2016) "Alcoholism and critical illness: A review". *World Journal of Critical Care Medicine*. Vol: 5 (1), pp: 27-35.
- More, V.R. et al.(2013) "Alcohol cirrhosis alters nuclear receptor and drug transport expression in human liver". *Drug Metabolism & Disposition*. Vol: 41 (5), pp: 1148-55.
- Mopreau, R. (2016) "Acute-on-chronic liver failure: a new syndrome in cirrhosis". *Clinical and Molecular Hepatology*. Vol: 22 (1), pp: 1-6.
- Mozos, I. (2015) "Arrhythmia risk in liver cirrhosis". *World J Hepatol*. Vol: 7 (4), pp: 662-72.
- Mukamal K.J.; Rimm, E.B. (2001) "Alcohol's effects on the risk for coronary heart disease". *Alcohol Research & Health: the Journal of the National Institute on Alcohol Abuse & Alcoholism*. Vol 25 (4), pp: 255-61.
- Mukamal K.J. et al. (2005) "Binge Drinking and Mortality After Acute Myocardial

- Infarction”. *Circulation from Journals*. Vol: 112 (25), pp: 3839-3845.
- Nicolás, J.N. et al. (2002) “The Effect of controlled drinking in alcoholic cardiomyopathy”. *Ann Intern Med*. Vol:136, pp: 192-200.
 - Noble, J.M.; Weimer, L.H. (2014) Neurologic complications of alcoholism. *Continuum (Minneapolis)*. Vol 20 (3), pp: 624-41.
 - Nojkov, B.; Cappell, M.S.(2016) “Distinctive aspects of peptic ulcer disease, Dieulafoy’s lesion and Mallory-Weiss syndrome in patients with advanced alcoholic liver disease or cirrhosis”. *World Journal of Gastroenterology*. Vol:22 (1), pp: 446-66.
 - Ozaki, K. Et al.(2016) “Morphometric changes in liver cirrhosis: aetiological differences correlated with progression”. *British Journal of Radiology*. Vol: 89. Issue 1059.
 - Pandolfo, M.; Manto, M (2013) Cerebellar and Afferent Ataxias. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology from Journals*. Vol: 19 (5), pp: 1312-43.
 - Patel, V.B.; Why, H.J.; Richardson, P.J.; Preedy, V.R. (1997) “The effects of alcohol on the heart”. *Adverse Drug Reaction Toxicology Review*. Vol: 16(1), pp: 15-43.
 - Pavlov, C.S. et al. (2016) “Glucocorticosteroids for people with alcoholic hepatitis”. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Issue 5.
 - Phillips, J.G.; Ogeil, R.P.; Muller, F. (2009) Alcohol consumption and handwriting: a kinematic analysis. *Human Movement Science*. Vol: 28 (5), pp: 619-32.
 - Piano, M.R. (2002) “Alcoholic Cardiomyopathy: Incidence, clinical characteristics and pathophysiology”. *Chest from Journals*. Vol: 121(5), pp: 1638-1650.
 - Piano, M.R.; Phillips, S.A. (2014) “Alcoholic cardiomyopathy: pathophysiologic insights”. *Cardiovascular Toxicology*. Vol: 14 (4), pp: 291-308.
 - Pinto, M.V. et al. (2016) Marchiafava-Bignami disease in an AIDS patient. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. Vol: 74 (2), pp: 180.
 - Rader, D.J.; Hobbs, H.H. (2015) “Trastornos del metabolismo de las lipoproteínas” en Harrison 19ª Ed. *Mc GrawHill Education*, Vol 2. Cap: 421, pp: 2438.
 - Rambaldi, A.; Gllud, C. (2009) “Anabolic-androgenic steroids for alcoholic liver disease”. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. . Issue 4.
 - Rosenberg, R.N. (2015) “Ataxias” en Harrison 19ª Ed. *Mc GrawHill Education*, Vol 2. Cap: 450, pp: 2626.
 - Roy, A. et al. (2010) “Impact of alcohol on coronary heart disease in Indian men”. *Atherosclerosis*. Vol: 2010 (2), pp: 531-5.
 - Russel, R.M.; Suter, P.M. (2015) “Deficiencia y exceso de vitaminas y oligoelementos” en Harrison 19ª Ed. *Mc GrawHill Education*, Vol 2. Cap: 96e, pp: 96e1-10.
 - Sakorafas, G.H.; Tsiotou, A.G.(2000) “Etiology and Pathogenesis of Acute Pancreatitis: Current Concepts”. *Journal of Clinical Gastroenterology from Journals*. Vol: 30 (4), pp: 343-356.
 - Sawyer, K.S. et al.(2016) Associations between cerebellar subregional morphometry and Alcoholism history in men and women. *Alcoholism: Clinical & Experimental Research*. Vol: 40 (6), pp: 1262-72.
 - Schuckit, M.A. (2015) “Efectos del etanol sobre órganos y sistemas” en Harrison 19ª Ed. *Mc GrawHill Education*, Vol 2. Cap: 467, pp: 2724-26.
 - Seeley, W.W.; Miller, B.I. (2015) Enfermedad de Alzheimer y otras demencias. En Harrison 19ª Ed. *Mc GrawHill Education*, Vol 2. Cap: 448, pp: 2607.
 - Shasthry, S.M.; Sarin, S.K. (2016) “New treatment options for alcoholic hepatitis”. *World Journal of Gastroenterology*. Vol: 22 (15), pp: 3892-906.
 - Singh, S. et al. (2015) “Comparative Effectiveness of Pharmacological Interventions for Severe Alcoholic Hepatitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis”.

Gastroenterology. Vol:149 (4), pp: 958-70.

- Sobolewski, C.; Calo, N.; Portius, D.; Foti, M. (2015) "MicroRNAs in fatty liver disease". *Seminars in Liver Disease*. Vol: 35 (1), pp: 12-25.
- Steinbigler, P; Haberl, R.; König, B. Steinbeck, G. (2003) "p-Wave Signal Averaging Identifies Patients Prone to Alcohol-Induced Paroxysmal Atrial Fibrillation". *The American Journal of Cardiology*, 91, 491-94.
- Sullivan, J.T. et al. (1989) "Assessment of alcohol withdrawal: the revised Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol Scale (CIWA-Ar). *Br J Add*. Vol:84, pp: 1353-57.
- Sullivan, E.V.; Marsh, L. (2003) Hippocampal volume deficits in alcoholic Korsakoff's syndrome. *Neurology from Journals*. Vol 61(12), pp: 1716-19.
- Taylor, B. et al. (2009) "Alcohol and hypertension: gender differences in dose-response relationships determined through systematic review and meta-analysis". *Addiction*. Vol 104 (12), pp: 1981-90.
- Tonelo, D., Providencia, R., Gonçalves, L. (2013) "Holiday Heart Syndrome Revisited after 34 years" *Arq Bras Cardiol*. 101 (2):183-189.
- Tripodi, A. et al. (2011) "Hypercoagulability in cirrhosis: causes and consequences" *Journal of Thrombosis and Haemostasis from Journals*. Vol: 9 (9), pp: 1713-23.
- Tuomisto, S. et al. (2014) "Changes in gut bacterial populations and their translocation into liver and ascites in alcoholic liver cirrhotics". *BMC Gastroenterology*. Vol: 14, pp: 40.
- Urbano-Marquez, A. et al. (1989) "The Effects of alcoholism on Skeletal and Cardiac Muscle". *N Eng J Med*. Vol: 320, pp: 409-415.
- Van Stigt, A.H.; Overduin, R.J.; Staats, L.C.; Loen, V.; Van der Heyden, M.A.G. (2016) "A heart too Drunk to drive; AV block following acute alcohol intoxication". *The Chinese Journal of Physiology*. Vol: 59(1), pp: 1-8.
- Vuittonet, C.L. et al. (2014) "Pharmacotherapy for alcoholic patients with alcoholic liver disease". *American Journal of Health-System Pharmacy*. Vol: 71 (15), pp: 1265-76.
- Wang, Y. et al. (2016) "Left Ventricular Strain and Rotation by 2-D Speckle Tracking Echocardiography Identify Early Alcoholic Cardiomyopathy". *Ultrasound in Medicine & Biology*. Vol: 42 (8), pp: 1741-9.
- Whitfield, K.; Rambaldi, A.; Wetterslev, J.; Gluud, C. (2009) "Pentoxifylline for alcoholic hepatitis" *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Issue 4.
- Yang, A.L.; Vadhavkar, S.; Singh, G.; Omary, M.B. (2008) "Epidemiology of alcohol-related liver and pancreatic disease in the United States". *Arch Intern Med*. Vol:168(6), pp: 649-56.
- Zimmermann, H.W.; Koch, A.; Seidler, S.; Trautwein, C.; Tacke, T. (2012) "Circulating soluble urokinase plasminogen activator is elevated in patients with chronic liver disease, discriminates stage and aetiology of cirrhosis and predicts prognosis" *Liver International*. Vol: 32 (3), pp: 500-9.