



**CDMX**  
CIUDAD DE MÉXICO



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MEXICO  
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN  
SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN  
MEDICINA DE URGENCIAS

**RELACION DE GRADUACION Y TIPO DE BEBIDAS ETILICAS CON  
HIPERLACTATEMIA SEVERA EN SINDROME DE SUPRESION ETILICA Y  
CETOACIDOSIS ALCOHOLICA**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN  
CLÍNICA, EDUCATIVA Y DE SERVICIOS DE SALUD

PRESENTA

DRA. KAREN ELENA ORTEGA VERDUGO  
PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN  
MEDICINA DE URGENCIAS

DIRECTOR DE TESIS

DRA. ADRIANA CLEMENTE HERRERA

2017

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

RELACION DE GRADUACION Y TIPO DE BEBIDAS ETILICAS CON  
HIPERLACTATEMIA SEVERA EN SINDROME DE SUPRESION ETILICA Y  
CETOACIDOSIS ALCOHOLICA

DRA. KAREN ELENA ORTEGA VERDUGO

Vo. Bo.  
Dra. Adriana Clemente Herrera

---

Profesora Titular del Curso de Especialización  
en Medicina de Urgencias

Vo. Bo.  
Dr. Federico Lazcano Ramírez

---

Director de Educación e Investigación

**RELACION DE GRADUACION Y TIPO DE BEBIDAS ETILICAS CON  
HIPERLACTATEMIA SEVERA EN SINDROME DE SUPRESION ETILICA Y  
CETOACIDOSIS ALCOHOLICA**

DRA KAREN ELENA ORTEGA VERDUGO

Vo. Bo.  
Dra. Adriana Clemente Herrera

---

Directora de Tesis  
Profesora Titular del Curso de Especialización  
en Medicina de Urgencias  
Médico Especialista en Urgencias Médico Quirúrgicas

## AGRADECIMIENTOS

QUIERO AGRADECER PRIMERAMENTE A DIOS POR PERMITIRME LLEGAR HASTA ESTE MOMENTO, POR ESTAR CONMIGO BENDICIENDO MI CAMINO, PRINCIPALMENTE EN EL TRANCURSO DE LA RESIDENCIA Y SIEMPRE RECORDARME QUE ÉSTA CARRERA ES UN MEDIO PARA CUIDAR DE SU CREACIÓN.

AGRADEZCO A MIS PADRES ABRAHAM ORTEGA Y EUNICE VERDUGO POR MANIFESTAR SU APOYO INCONDICIONAL EN CADA UNA DE MIS DECISIONES ACADÉMICAS, ESTAR PRESENTES CON SUS CONSEJOS Y ÁNIMOS, RECORDARME DIA A DIA EL PROPÓSITO DE ESTA PROFESION Y POR CADA UNA DE LAS ORACIONES PIDIENDO POR MI.

A MIS MAESTROS, EN ESPECIAL A LA DRA. ADRIANA CLEMENTE, PUESTO QUE DESDE EL PREGRADO FUE UNA INSPIRACIÓN Y UN EJEMPLO A SEGUIR. GRACIAS A CADA UNO DE MIS MAESTROS POR SUS CONSEJOS, SUS REGAÑOS, SU EXPERIENCIA COMPARTIDA Y POR EL RESPALDO QUE INFUNDÍO CONFIANZA PARA PRACTICAR LA MEDICINA DE URGENCIAS.

GRACIAS A TI, POR CREER EN MI, POR SER MI APOYO Y MI ALIENTO CUANDO TODO PARECÍA SIN SOLUCIÓN Y CAÓTICO, POR ESCUCHAR MIS QUEJAS, MI DESALIENTO, O LO QUE ME EMOCIONABA Y ESTAR SIEMPRE CON UNA PALABRA DE ÁNIMO RECORDANDO QUE TODO VA A SER MEJOR. POR ESTAR EN LOS MOMENTOS BUENOS Y MALOS, POR TU APOYO INCONDICIONAL PARA REALIZAR MIS SUEÑOS. POR EL AMOR BRINDADO DURANTE ESTOS AÑOS.

GRACIAS A ALINA, ALINE Y BRICIA, POR SER LAS COMPAÑERAS DE ESTA EXPERIENCIA, POR LAS RISAS, LAS LÁGRIMAS Y SOBRE TODO POR SU AMISTAD.

GRACIAS A CADA UNA DE LAS PERSONAS QUE ENCONTRÉ EN EL CAMINO Y DEJARON UNA ENSEÑANZA..

## INDICE

1. Introducción	3
2. Marco Teórico	4
2.1 Antecedentes	4
2.2 Bases Biológicas de la hiperlactatemia	10
2.3 Metabolismo del Alcohol	10
2.3.1 Sistema de la vía Alcohol Deshidrogenasa (ADH)	10
2.3.2 Sistema Microsomal Oxidativo (MEOS)	11
2.3.3 Vía de la Catalasa	12
2.3.4 Metabolismo Cerebral del Etanol	14
2.4 Patologías Hepáticas Agudas	15
2.4.1 Síndrome de Supresión Etílica	15
2.4.1.1 Bases biológicas del Síndrome de Supresión Etílica	15
2.4.2 Cetoacidosis Alcohólica	20
2.5 Clasificación de Bebidas Alcohólicas	22
2.5.1 Bebidas fermentadas	22
2.5.2 Bebidas Destiladas	22
2.5.3 Bebidas Fortificadas	22
2.5.4 Licores y Cremas	22
3. Planteamiento del Problema	25
4. Justificación	26
5. Hipótesis	27
6. Objetivos	28
7. Material y Métodos	29
8. Definición del Universo	29
9. Criterios de Inclusión y Exclusión	29
10 Variables	30
11. Resultados	32
12. Discusión	40
13 Conclusión	42
14 Bibliografía	43
15 Anexos	45

## RESUMEN

La Hiperlactatemia se produce cuando la elaboración de lactato excede el consumo. En la hipoxia tisular, ya sea global o localizada, el lactato se produce en exceso y es poco utilizado como resultado de la alteración de la oxidación mitocondrial, incluso si la entrega sistémica de oxígeno no es baja para causar hipoxia generalizada, la disfunción de la microcirculación puede causar hipoxia tisular regional y la coexistencia de acidosis láctica contribuye por la disminución de la eliminación del lactato por el hígado. Múltiples etiologías se asocian a la hiperlactatemia como metabolismo anaerobio para producir ATP. Entre las etiologías hepáticas; por disminución de aclaramiento por parte del Hígado y mayor producción de lactato por este, ya sea por falla hepática aguda fulminante o intoxicaciones agudas.

Las intoxicaciones que alteran el metabolismo del lactato hepático son la ingesta de Etilenglicol, Metanol, etc de los cuales se encuentran alteraciones severas en el organismo que comprometen la vida del paciente y se encuentran representadas por elevadas cifras de lactato. Por lo tanto, en múltiples patologías (principalmente estudiados en Sepsis y traumatología) el lactato mayor a 2.0 mmol, se asocia a mortalidad. En el síndrome de supresión etílica por alcoholes comerciales ni en la cetoacidosis alcohólicas, se encuentra estudiada la hiperlactatemia, como se comentó, únicamente por alcoholes tóxicos, así como en patologías crónicas se conoce la asociación de las complicaciones con el tiempo de ingesta y la cantidad, no así en pacientes con patología aguda, ni por el tiempo de ingesta, por el tipo de bebida, ni la asociación de estas al lactato por lo que se decide realizar este estudio.

**Metodología:** Se analizan los expedientes de los pacientes ingresados a piso de Medicina Interna, provenientes del Servicio de Urgencias del hospital General "Dr Enrique Cabrera", donde se les toma la primera gasometría y se les otorga la primera atención. Analizándose el tipo de bebida, el tiempo de ingesta, la gravedad de la patología y las cifras de lactato. Se revisan 128 expedientes de los cuales incluyen 64 pacientes; 2 se ingresan por cetoacidosis alcohólica y el resto por síndrome de supresión etílica de predominio moderada y grave según escala de CIWA<sub>r</sub>.

**Resultados:** El principal tipo de bebida encontrado es Alcohol de Caña en un 71.9%, seguido de Mezcal, Alcohol del 96, Tequila, Cerveza y Vino, desconociéndose de este último la calidad del mismo, ya que los pacientes con ingesta de este presentaron acidosis metabólica severa y defunción. El resto de las bebidas: por cerveza apenas elevaron lactato, por Alcohol del 96 presentando Hiperlactatemia severa en el 100% y el resto de las bebidas con elevación moderada a severa del lactato. En todas estas, con Alcalosis y Alcalemia metabólica en el 70% de los casos, lo cual llama la atención, ya que según la literatura se esperarían encontrar acidosis metabólica o acidosis láctica.

**Discusión:** En la literatura no se encuentra reportada la elevación de lactato asociado a bebidas comerciales y toleradas por la sociedad. Este mismo sin encontrarse relación con el tiempo de ingesta ni la cantidad de la misma ni con la severidad del cuadro, a diferencia de las patologías crónicas Pero si, con la calidad de la bebida y la graduación de la misma. A pesar de las cifras elevadas de lactato el 98% de los pacientes se egresó por mejoría, sin encontrarse relación entre las cifras de lactato y la morbimortalidad del paciente.

**Conclusión:** En este estudio se encontraron resultados distintos a los esperados según la literatura como es el diagnóstico gasométrico, la hiperlactatemia por bebidas típicas comerciales y la falta de relación entre la mortalidad y las cifras de lactato en pacientes con síndrome de supresión etílica

## 1. INTRODUCCION

El ácido láctico es un ácido orgánico de tres carbonos, uno de los cuales forma el único grupo carboxilo de la molécula. El ácido láctico es la forma molecular, por tanto tiene protonado su carboxilo (COOH), mientras que el lactato presenta ionizado dicho grupo funcional (COO<sup>-</sup>) por la liberación del hidrógeno en forma de hidrogenión (H<sup>+</sup>). El ácido láctico se ioniza en lactato y un hidrogenión (Figura 1). A pH 3.86 (pK del ácido láctico), la ionización ha ocurrido en el 50% de las moléculas. A valores de pH más bajos predominan las moléculas de ácido láctico y a valores de pH mayores predominan las moléculas de lactato, de manera que al pH intracelular o al pH fisiológico en la sangre, virtualmente el 100% de sus moléculas está en forma de lactato.<sup>1</sup>



**Figura 1.** El ácido láctico se ioniza en lactato y un hidrogenión. A pH 3.86 (pK del ácido láctico), la ionización ha ocurrido en el 50% de las moléculas. A valores de pH más bajos predominan las moléculas de ácido láctico y a valores de pH mayores predominan las moléculas de lactato, de manera que al pH intracelular o al pH fisiológico en la sangre, virtualmente el 100% de sus moléculas está en forma de lactato

El lactato es el producto del metabolismo anaerobio en el cual el piruvato, proveniente de la glucólisis, no ingresa al ciclo de Krebs como normalmente ocurre en condiciones aeróbicas, sino que en su lugar pasa a convertirse en ácido láctico a través de la enzima

lactato deshidrogenasa, por estímulo del factor inducible por hipoxia tipo 1 (HIF-1) que a su vez inhibe la enzima piruvato deshidrogenasa.<sup>2</sup>

En los pacientes críticamente enfermos, los niveles elevados de lactato sérico al momento de admisión en el hospital como valor estático en el tiempo, están relacionados con mayor mortalidad. Distintas etiologías conllevan a este estado, dividiéndose en etiología hipóxica (Tipo A) y trastornos donde la hipoxia tisular está ausente (Tipo B).<sup>3</sup> La hiperlactatemia se considera una característica de tejido con hipoxia, pero este no siempre es el caso y conclusiones erróneas pueden extraerse y conducir a intervenciones terapéuticas injustificadas.<sup>4</sup>

Es un hecho incuestionable que el catabolismo anaeróbico de la glucosa produce acidez, tan ciertamente que la activación intensa de dicho proceso metabólico puede producir la llamada acidosis láctica, es decir la producción de un exceso de hidrogeniones concurrente con la producción de un exceso de lactato en condiciones de hipoxia tisular asociada con alteraciones de la función ventilatoria o cardiaca o bien en patologías hepáticas, ya que el hígado es el principal órgano que remueve el lactato de la sangre para transformarlo en glucosa. También diversos tóxicos como el etanol, el etilenglicol y otros, alteran el metabolismo en el sentido de la hiperproducción de ácido láctico.. Por lo que se realiza investigación teórica para determinar las distintas teorías de la hiperlactatemia asociada a hepatopatía alcohólica, así como los distintos tipos de bebidas, principalmente los destilados de baja calidad que provocan esta patología.

<sup>1</sup> El origen de la acidez en la glucólisis anaerobia. Aurelio Mendoza Medellín. REB 27(4): 111-118, 2008

<sup>2</sup> El lactato en el paciente crítico. Artículo de revisión. Acta Colombiana de Cuidado Intensivo 2013; 13 (3): 169-179.

<sup>3</sup> Lactic Acidosis. Jeffrey A. Kraut, Nicolaos E. Madias. The New England Journal of Medicine. 2014;371:2309-19

<sup>4</sup> Lactic Acidosis. Daniel De Backer. Intensive Care Med (2003) 29:699-702

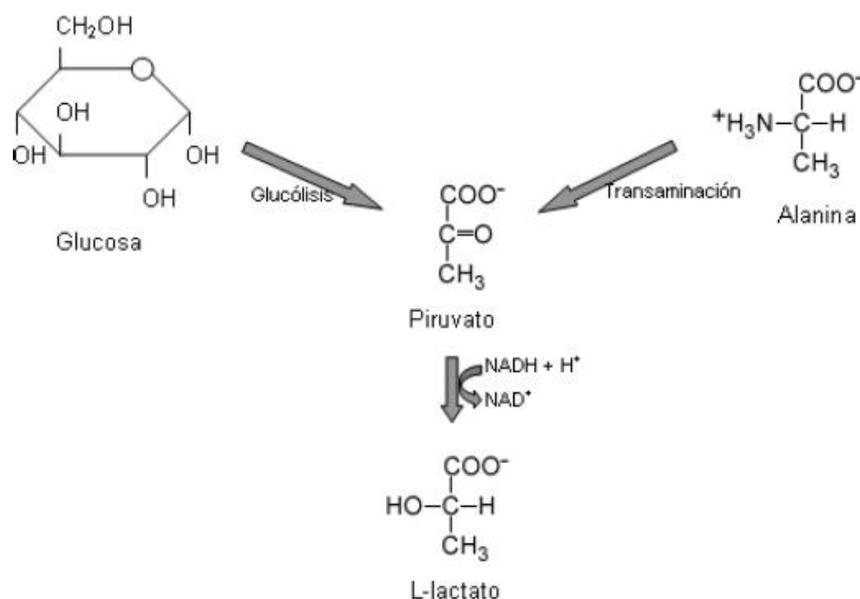
## 2. MARCO TEORICO

### 2.1 ANTECEDENTES

El ácido láctico se identificó por primera vez en los tejidos humanos a principios del siglo XIX y se incriminó como mediador de la acidosis clínica en la mitad de los años 20 de este siglo. El lactato fue descrito por primera vez en 1780 por Karl Wilhelm Scheele como un subproducto de la leche. Trasaburo Araki demostró que aumentaba en estados de privación de oxígeno; sin embargo sólo fue en 1843 cuando el químico alemán Joseph Scherer demostró la presencia de lactato en la sangre humana de dos mujeres moribundas por fiebre puerperal. Posteriormente, Carl Folwarczny, en 1858, describió niveles elevados de lactato en la sangre de un paciente vivo con leucemia. Veinte años después, en 1878, Salomon observó también el aumento de los niveles de lactato en pacientes con EPOC, neumonía, tumores sólidos y falla cardíaca. Transcurrió casi un siglo para que Fletcher describiera cómo el músculo esquelético en condiciones anaeróbicas producía ácido láctico por y qué cuando el oxígeno se encontraba disponible nuevamente éste disminuía. Estas observaciones constituyeron las bases para el entendimiento del significado de los niveles elevados de lactato sérico en los pacientes críticos. Huckabee señaló por primera vez, que la hiperlactacidemia podía ocurrir en diversos trastornos clínicos, y desde entonces, la acidosis láctica se ha identificado cada vez más como un trastorno ácido-básico que suele complicar los estados en que hay disminución del riesgo hístico e hipoxia fundamentalmente, aunque también refleja la utilización de las grasas para la formación de energía<sup>5</sup>

### 2.2 BASES BIOLÓGICAS DE LA HIPERLACTATEMIA

La fuente del lactato es el piruvato (Figura 2), el cual se forma a partir de glucosa o de algunos aminoácidos, en particular de alanina. De estos procesos, el catabolismo

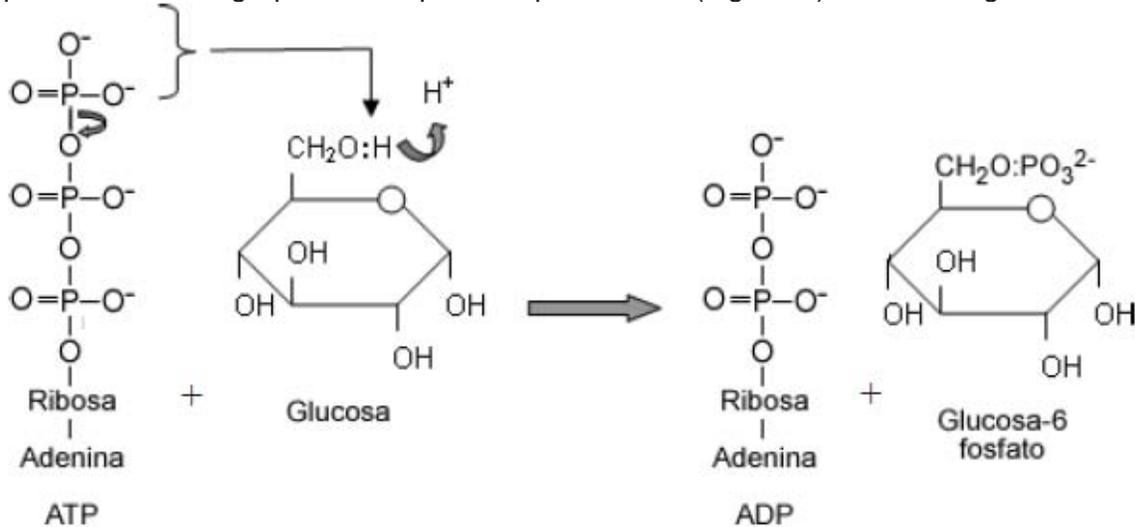


aeróbico de la glucosa produce piruvato, el cual se interna en las mitocondrias para ser oxidado, produciendo tres moléculas de CO<sub>2</sub> por cada una de piruvato, proceso que libera la mayor parte de la energía contenida originalmente en la glucosa. El catabolismo mitocondrial del piruvato solamente opera en presencia de suficiente oxígeno y cuando este elemento no se halla

**Figura 2.** El lactato se forma a partir de piruvato, producido a partir de glucosa (vía glucolítica) y de la transaminación del aminoácido alanina. Observe que la reacción consiste en la reducción del piruvato con dos hidrógenos que dona el cofactor NADH + H<sup>+</sup>.

<sup>5</sup> El lactato en el paciente crítico. Artículo de revisión. Acta Colombiana de Cuidado Intensivo 2013; 13 (3): 169-179.

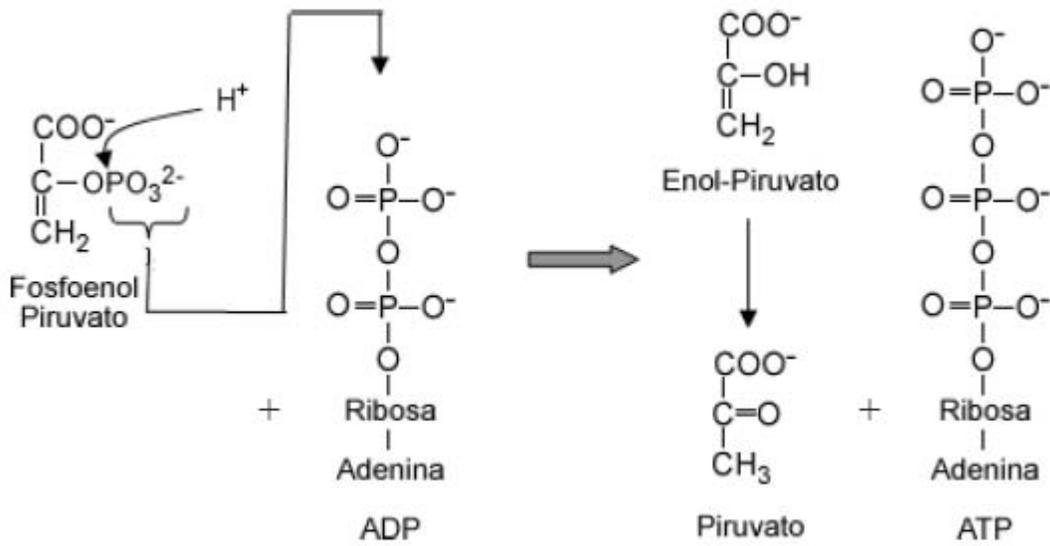
disponible, el piruvato se acumula en el citosol, donde se transforma en lactato. Esta fase anaeróbica del catabolismo de la glucosa ocurre típicamente en el músculo esquelético y en los eritrocitos, cuyo metabolismo permanentemente es anaeróbico a pesar de su abundancia de oxígeno debido a que son células que carecen de mitocondrias. Si la glucólisis produce lactato, la única forma de aceptar que el producto real del proceso fuera ácido láctico sería que la misma vía produjera en alguna de sus reacciones un hidrogenión por cada molécula de lactato. Si se revisan una a una las reacciones de la vía glucolítica, se podrá observar que en la primera etapa de la vía ocurren dos reacciones de fosforilación de hexosas, una la glucosa y la otra la fructosa 6-fosfato, en cada una de las cuales se libera un hidrogenión derivado del radical -OH en el que se instala el grupo fosfato provisto por el ATP (Figura 3). Sin embargo, estos dos



**Figura 3.** Fosforilación de la glucosa a partir de ATP. Observe que el grupo transferido es PO<sub>3</sub><sup>2-</sup> con una carga positiva en el átomo de fósforo, debido a que en el ATP, el par electrónico entre dicho átomo y el de oxígeno (flecha pequeña) se queda en este último. El grupo PO<sub>3</sub><sup>2-</sup> se combina entonces con el oxígeno del radical -OH del carbono 6 de la glucosa, que adquiere carga negativa al desalojar el hidrógeno como hidrogenión (flecha mediana). La carga positiva del fósforo neutraliza la carga negativa del oxígeno en el ADP involucrado. La reacción de fosforilación de la fructosa 6-fosfato a fructosa 1, 6-bisfosfato ocurre por un mecanismo idéntico, por lo cual también libera un hidrogenión.

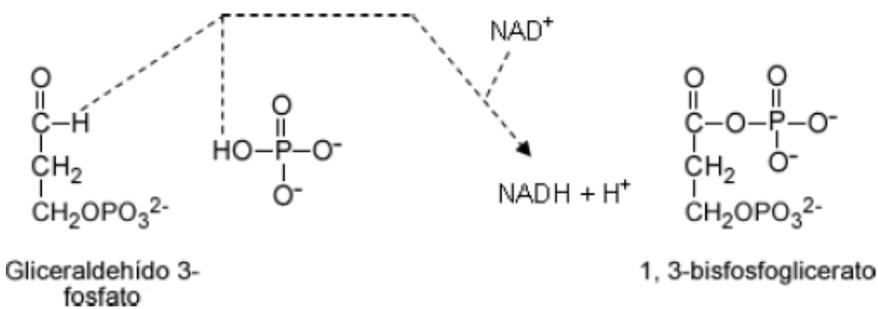
hidrogeniones no constituyen un producto neto de la vía ya que en la segunda parte de la glucólisis ocurre la reacción catalizada por la piruvato cinasa, en la cual el fosfoenolpiruvato se convierte en piruvato al tiempo que se transfiere su grupo fosfato a una molécula de ADP para formar ATP. Esta reacción requiere el aporte de un hidrogenión del medio (Figura 4) y debido a que se producen dos moléculas de fosfoenolpiruvato por cada molécula de glucosa catabolizada, resulta que se utilizan dos hidrogeniones por cada molécula de glucosa, igualando así la cantidad de hidrogeniones producidos. Localizada entre las reacciones de fosforilación de hexosas y la reacción que forma piruvato, la vía glucolítica presenta otra reacción que involucra hidrogeniones. Se trata de la transformación de gliceraldehído 3-fosfato en 1, 3-bisfosfoglicerato, catalizada por la enzima gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa. En esta reacción, el grupo aldehído del gliceraldehído 3-fosfato reacciona con fosfato inorgánico, transformándose en un derivado ácido doblemente fosforilado, al tiempo que los reactivos pierden dos hidrógenos que reducen al cofactor de la enzima, NAD<sup>+</sup>, produciendo NADH y liberando un hidrogenión al

medio.



**Figura 4.** Reacción catalizada por la piruvato cinasa, en la cual el fosfoenolpiruvato transfiere al ADP un grupo fosfato con carga positiva en el fósforo ya que el electrón de covalencia de éste con el oxígeno en el fosfoenolpiruvato se queda en el oxígeno, generándole una carga negativa que es neutralizada por un hidrogenión del medio, produciéndose entonces enol-piruvato, que isomeriza de manera espontánea a cetopiruvato, mejor conocido simplemente como piruvato. Por su parte, la carga positiva del grupo fosfato escindido neutraliza la carga negativa del oxígeno que pertenece al fosfato de posición extrema en el ADP, resultando ATP. Por lo tanto, cada vez que ocurre esta reacción se consume un hidrogenión.

En resumen, la vía glucolítica anaeróbica a partir de una molécula de glucosa incluye cuatro reacciones en las que se hallan involucrados los hidrogeniones: la fosforilación de la glucosa, la fosforilación de la fructosa 6-fosfato, la oxidación del gliceraldehído 3-fosfato a 1, 3 bisfosfoglicerato y la formación de piruvato a partir de fosfoenolpiruvato. En cada una de las dos últimas reacciones se forman dos moléculas del metabolito



**Figura 5.** Reacción catalizada por la enzima gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa, en la cual el hidrógeno del grupo aldehído del gliceraldehído 3-fosfato y el hidrógeno del fosfato reducen la molécula del cofactor enzimático NAD+. Éste solo acepta dos electrones y un protón, de manera que al reducirse se libera al medio un segundo protón (H+). Como puede observarse, se trata de una reacción de oxido-reducción en la que ocurre la reducción del cofactor al tiempo que se oxida el grupo aldehído a ácido.

correspondiente por cada molécula de glucosa que ingresa a la glucólisis. Debido a que en condiciones anaeróbicas se produce lactato a partir de piruvato mediante la utilización del NADH producido en la reacción catalizada por la gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa

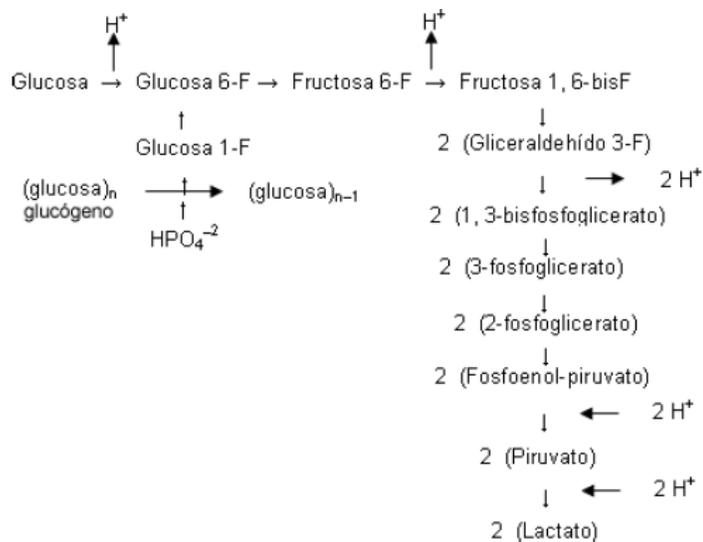
(Fig. 5), los hidrogeniones asociados al NADH se utilizan en la transformación de piruvato a lactato (Fig. 2). De esta manera, la liberación y el consumo de hidrogeniones en la vía glucolítica quedan mutuamente neutralizados puesto que la fosforilación de las dos

hexosas libera dos hidrogeniones (Fig.3), mientras que la formación de dos moléculas de piruvato consume dos hidrogeniones (Fig. 4). La figura 6 esquematiza la vía glucolítica, destacando las reacciones que involucran pérdida o captación de hidrogeniones. La glucólisis produce pues, lactato y no ácido láctico. De hecho, el grupo carboxilato (COO-) del lactato queda establecido como tal desde la reacción en que el 1, 3-bisfosfoglicerato se transforma en 3-fosfoglicerato, catalizada por la enzima fosfoglicerato cinasa (Fig. 7). Posteriormente se forman en secuencia 2 fosfoglicerato, fosfoenol-piruvato, piruvato y lactato (Fig. 6). En todos estos metabolitos se mantiene el mismo grupo carboxilato del 3-fosfoglicerato. Cuando existe disponibilidad de glucógeno, como ocurre en el tejido muscular, el proceso glucogenolítico produce glucosa 1-fosfato ya que se trata de un proceso fosforolítico en el que la enzima correspondiente utiliza fosfato inorgánico. La glucosa 1-fosfato se isomeriza posteriormente a glucosa 6-fosfato y ésta se incorpora a la glucólisis anaerobia sin haber gastado la molécula de ATP que requiere la glucólisis cuando ocurre a partir de glucosa y por lo tanto no se libera ningún hidrogenión en esta etapa (Fig. 8). De acuerdo con las consideraciones antes hechas, el efecto neto de la glucólisis anaeróbica que sigue a la activación de la glucogenólisis es la captación de un hidrogenión, pues se utilizan 4 hidrogeniones del medio y solo se liberan tres (Fig. 6), es decir que cuando parte de glucógeno, la vía no solo no acidifica el medio sino que genera un efecto alcalinizante. De esta manera, en los tejidos que catabolizan glucógeno, la glucólisis anaeróbica tendría más bien un efecto neutralizante y no promotor de la acidez.

### 2.2.1 Origen de los hidrogeniones

Desde hace décadas se ha atribuido la acidificación del medio en que se producen concentraciones crecientes de lactato a la hidrólisis del ATP<sup>6</sup>. Efectivamente, la hidrólisis de una molécula de ATP a ADP y fosfato inorgánico ocurre con liberación de un hidrogenión (Fig. 9). Ahora bien, si la hidrólisis del ATP es la fuente de los hidrogeniones durante el catabolismo anaeróbico de la glucosa, cabría esperar que los productos generados (fosfato y ADP) alcanzaran concentraciones importantes durante la fase anaeróbica, pues si la hidrólisis de ATP libera hidrogeniones, su síntesis a partir de ADP y fosfato inorgánico, evidentemente requiere el aporte

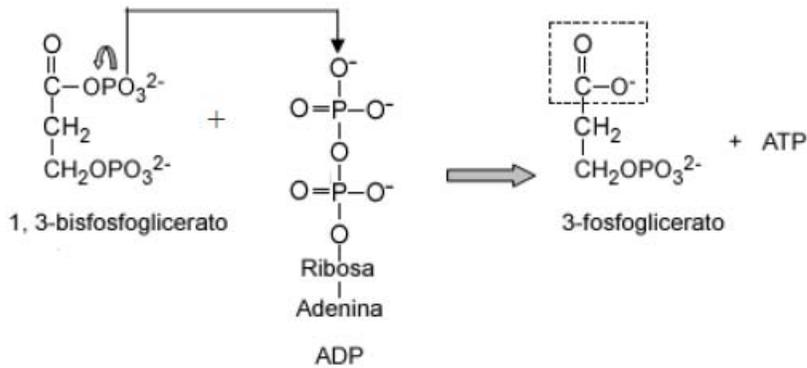
de hidrogeniones (reacción inversa de la figura 9). Preservándose el ADP y el fosfato sin combinar, se esperaría una acidificación neta del medio. En relación con esto se realizó un experimento en un voluntario induciendo una fase isquémica en el antebrazo durante



**Figura 6.** Esquema de la vía glucolítica indicando las reacciones específicas en las que se liberan o captan hidrogeniones. Cuando el proceso se inicia a partir de glucosa, el número de hidrogeniones liberados iguala al de los captados, pero cuando se cataboliza glucógeno, se produce glucosa 6-fosfato sin gasto de ATP y sin liberación de un hidrogenión por lo cual el efecto neto es la captación de un hidrogenión a partir del medio.

<sup>6</sup> Iles RA y Poole-Wilson PA (1990) Ischaemia, hipoxia and reperfusion. En: The Metabolic and Molecular Basis of Acquired Disease. Editores: Cohen RD, Lewis B, Alberti KG y Denman AM. Baillière Tindall, London, U. K. p.322-341.

más de 6 minutos después de dos minutos de someterlo a contracción máxima. Se encontró que la concentración de fosfato inorgánico aumentó casi cinco veces durante la fase de contracción y se mantuvo alta durante todo el periodo de isquemia, mientras que el pH disminuyó más de una unidad y se mantuvo constante en 6.1 durante la isquemia.

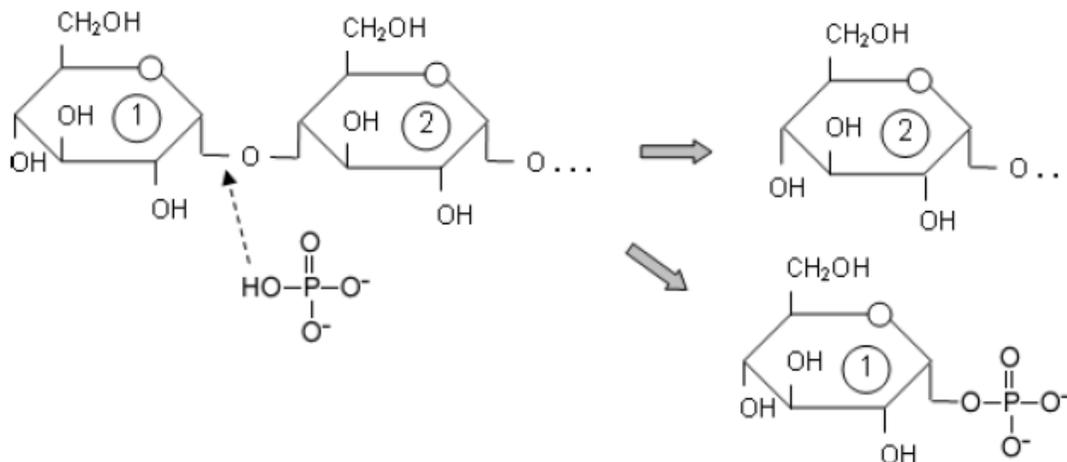


**Figura 7.** Reacción catalizada por la enzima fosfoglicerato cinasa en la cual se transfiere el fosfato de posición 1 del derivado bisfosforilado a una molécula de ADP para formar 3-fosfoglicerato y ATP. En esta reacción se forma el carboxilato (cuadro con línea discontinua) que al cabo de las transformaciones glucolíticas formará parte del lactato.

En cuanto se reperfundió el tejido, la concentración de fosfato empezó a disminuir y el pH empezó a aumentar, normalizándose ambos parámetros después de 15 minutos.

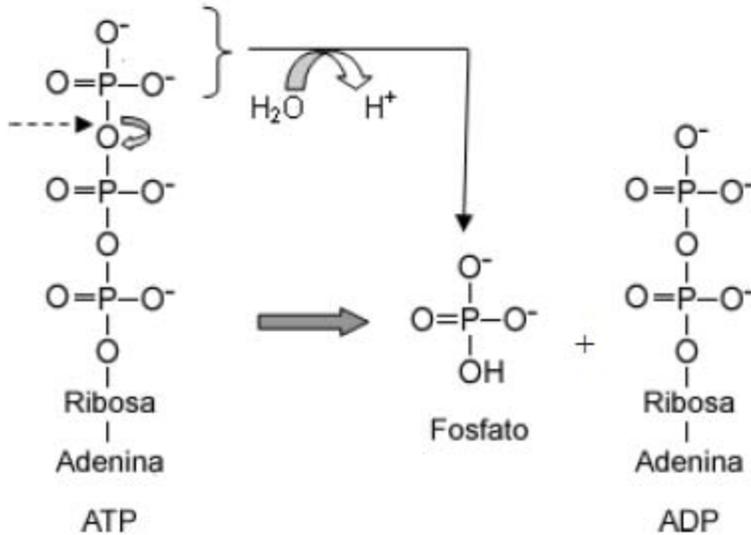
Por otra parte, en isquemia total en hígado de rata mantenida durante 30 minutos, una hora o más, inducida después de ayuno de 48 horas, se observó una caída rápida de la concentración de ATP y concomitantemente un incremento rápido

seguido por una disminución gradual de la concentración de ADP. Al tiempo que disminuía la concentración de ADP se incrementaba la de AMP, manteniéndose ésta alta durante todo el periodo de isquemia. Asimismo se registró incremento de la concentración de hipoxantina, xantina y urato durante la isquemia. El incremento de la concentración de AMP en el experimento descrito se explica por la combinación entre moléculas de ADP que ocurre en condiciones de requerimiento agudo de energía por efecto de la enzima denominada adenilato cinasa (o adenilato miocinasa), con la generación de ATP ( $\text{ADP} + \text{ADP} \rightarrow \text{ATP} + \text{AMP}$ ). El AMP es inestable y es fácilmente catabolizado, lo cual explica la producción de urato y sus precursores. Los resultados de los dos experimentos son consistentes con la idea de que el ATP es la fuente de los hidrogeniones durante la



**Figura 8.** Reacción glucogenolítica catalizada por la enzima glucógeno fosforilasa a, En el esquema se presentan los dos últimos residuos de glucosa en el extremo no reductor de una rama de glucógeno. El fosfato queda unido al carbono 1 del último residuo de glucosa (marcado con el número 1) mientras que el hidrógeno del fosfato queda formando el OH del carbono 4 del penúltimo residuo (marcado con el número 2) que por efecto de la reacción se convierte en el último residuo de la rama.

anaerobiosis. De hecho, si esto es así, resultaría que los hidrogeniones aparecerían antes que el lactato una vez establecida la fase de anaerobiosis pues el requerimiento energético determinaría la inmediata utilización del ATP, relativamente abundante al momento de cambiar la condición aeróbica a la anaeróbica. La respuesta a la depleción de ATP que entonces se genera es la activación de la vía glucolítica anaerobia, que sin embargo, no logra restituir todo el ATP que tenía la célula antes de que se limitara el aporte de oxígeno. Así es como explican algunos investigadores la acidificación que se asocia con la anaerobiosis. En otro trabajo, realizado en corazones de hurones, se bloqueó la glucólisis y luego se añadió cianuro para impedir la síntesis de ATP por la vía aeróbica. En esas condiciones se registró la concentración de ATP, fosfato y fosfato de creatina, así como la alteración que sufría el pH. En uno de los experimentos se hizo una preincubación en medio sin glucosa con el propósito de que las células se depletaran de glucógeno y luego se aplicó el cianuro. Como resultado del experimento se observó que desaparecían lentamente el fosfato de creatina y el ATP y a la par se registró un incremento importante de fosfato inorgánico y acidificación (baja de pH de



**Figura 9.** Reacción de hidrólisis del ATP. Observe que el enlace que se hidroliza (flecha discontinua) libera el grupo PO<sub>3</sub><sup>2-</sup> que con el ion OH del agua forma fosfato dibásico (HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup>), mientras que el hidrogenión derivado del agua queda libre.

aproximadamente 0.2) que también se estableció con relativa lentitud. En otro experimento de la misma serie, los autores incubaron sus preparaciones en presencia de iodoacetato para inhibir la glucólisis, lo cual ocurre a nivel de la gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa y después de un tiempo aplicaron el cianuro, encontrando que con gran rapidez desaparecía el fosfato de creatina y el ATP, acidificándose también de inmediato el medio, con un descenso de pH de aproximadamente 0.3. Evidentemente, estos experimentos demostraron que puede ocurrir la acidificación mientras está inactivada la glucólisis, lo cual soporta fuertemente la idea de que la formación de lactato no es el proceso responsable de la acidez que se coproduce en el metabolismo anaerobio.

Quienes consideran que la hidrólisis del ATP es la fuente de los hidrogeniones producidos durante la anaerobiosis forman dos corrientes de pensamiento, una consistente en que la producción de lactato no se halla vinculada a la producción de hidrogeniones, de manera que no existe una relación estequiométrica entre el lactato y los hidrogeniones producidos y otra en la que se sostiene que sí existe una asociación cuantitativa entre el lactato y los hidrogeniones producidos, de manera que cada vez que se forma un lactato aparecerá un hidrogenión. En el primer caso, los proponentes sostienen que no se forma ácido láctico y que la acidez no depende de que se forme lactato, mientras que en el segundo caso se

sostiene la idea de que sí es ácido láctico lo que se forma y que desde luego la acidez depende de la formación de lactato.<sup>7</sup>

## 2.3 METABOLISMO DEL ALCOHOL

Varios órganos son capaces de metabolizar el etanol; sin embargo, el hígado es el que posee los sistemas enzimáticos con mayor especificidad<sup>8</sup>. La primera fase en el metabolismo del etanol ocurre a nivel gástrico por acción de la enzima ADH gástrica.<sup>9</sup>

Una vez ingerido, el alcohol es rápidamente absorbido por el estómago y el intestino delgado, desde donde se distribuye por el agua corporal. El 10% del alcohol absorbido es eliminado por los riñones, la piel y los pulmones. El resto es metabolizado en el hígado, donde sufre dos procesos oxidativos que lo transforman primero en acetaldehído (ACh) y después en acetato. En el hígado, el etanol es metabolizado a través de tres sistemas enzimáticos: El sistema de la ADH, localizado en el citosol; el sistema microsomal oxidante del etanol (MEOS), ubicado en el retículo endoplasmático, y el sistema de la catalasa, ubicado en los peroxisomas.<sup>10</sup>

### 2.3.1 Sistema de la vía alcohol-deshidrogenasa (ADH).

Es la principal vía de oxidación del alcohol y se localiza en el citosol. La ADH es una enzima que utiliza la nicotinamida (NAD) como cofactor y, aunque el hígado es su principal localización, también está presente en el estómago, intestino delgado, riñón y cerebro. Se han identificado 5 clases de isoenzimas de la ADH hepática (I a V), con distinta afinidad por el etanol y codificadas en 7 *locus* genéticos diferentes. La actividad de la ADH en la mucosa gástrica se encuentra disminuida en los gastrectomizados y en los individuos que toman salicilatos o antihistamínicos H<sub>2</sub> (ranitidina, cimetidina), por lo que en estas situaciones la ingesta de alcohol puede aumentar el riesgo de toxicidad hepática. En los seres humanos, pero también en roedores, la ADH es un sistema que implica varios genes y alelos que dan lugar a diferentes subtipos de enzimas. En humanos se han clonado, hasta el momento, siete genes diferentes para la ADH (Edenberg y Brown, 1992) (Kitson y Weiner, 1996; Lieber, 1997 para revisiones recientes). Cinco de estos genes (ADH1, 2, 3, 4 o 5) codifican diferentes subunidades de la ADH hepática ( $\alpha, \beta, \gamma, \pi, \chi$ ). La presencia de una u otra subunidad produce diferentes isoenzimas. Los distintos isoenzimas se han agrupado en tres clases: ADH clase I (contiene las subunidades  $\alpha, \beta, \gamma$ ), ADH clase II (subunidad  $\pi$ ) y ADH clase III (subunidad  $\chi$ ). Para las subunidades  $\beta$  y  $\gamma$  se ha descrito polimorfismo, de tal forma que la existencia en la ADH2 de diferentes alelos para la subunidad  $\beta$  ( $\beta 1, \beta 2, \beta 3$ ) y en la ADH3 alelos para la subunidad  $\gamma$  ( $\gamma 1, \gamma 2, \gamma 3$ ), produce diferencias en las propiedades cinéticas de cada isoenzima (Kitson y Weiner, 1996; Lieber, 1997).

Los valores de la Km para las diferentes clases del enzima (I, II, III) se encuentran en un rango entre 0.05 mM para la ADH2 típica ( $\beta 1, \beta 1$ ) y 1M para la clase III ( $\gamma$ ) que, por tanto, aparece como no saturable (Kitson y Weiner, 1996). No obstante, y debido a su baja afinidad por el sustrato, la clase III de ADH no parece participar en la oxidación del etanol, incluso aunque se alcancen altas concentraciones en plasma (Lieber, 1997).

Mediante técnicas de hibridación con oligonucleótidos específicos para los distintos alelos, se ha podido demostrar la distribución no homogénea de dichos alelos en distintas

<sup>7</sup> Böning D, Beneke R y Maassen N (2005) Lactic acid still remains the real cause of exercise-induced metabolic acidosis. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 289: R902-R903

<sup>8</sup> Lamboeuf Y, De Saint Blanguat G. Mucosal alcohol dehydrogenase- G and aldehyde dehydrogenase-mediated ethanol oxidation in the digestive tract of the rat. Biochem Pharmacol 1987; 30: 542-545

<sup>9</sup> Julklínen RJK, Di Padova C. First pass metabolism of ethanol: A gastrointestinal barrier against the systemic toxicity of ethanol. Life Sciences 1985; 37: 567-573.

<sup>10</sup> Lieber CS. Alcohol and the liver: 1994 Update. Gastroenterology 1994; 106: 1085-1105.

poblaciones humanas. La presencia de la subunidad  $\beta$  1 es muy común entre la población caucásica; la subunidad  $\beta$  2 se encuentra mayoritariamente en poblaciones orientales y la subunidad  $\beta$  3 se ha descrito en algunas poblaciones africanas (Lieber, 1997). La isoenzima de la ADH2 que contiene la subunidad  $\beta$  2 fue identificada como una ADH atípica por Von Wartburg et al. en 1965 y puede, si se compara con la ADH2 típica (sólo  $\beta$  1), oxidar etanol más rápidamente. Por tanto, y transitoriamente al menos, los individuos con dicha isoforma del enzima acumularían mayores niveles de acetaldehído tras el consumo de etanol con las consecuencias tóxicas.

La ADH metaboliza el 80% de la cantidad total de etanol, formando acetaldehído. Simultáneamente hay reducción del cofactor nicotina-adenina-dinucleótido (NAD) a nicotina-adenina-dinucleótido reducido (NADH). El acetaldehído es convertido en acetato a nivel mitocondrial por la enzima acetaldehído-deshidrogenasa (ALDH). El acetaldehído es un metabolito altamente tóxico.<sup>11</sup>

Durante el consumo crónico del alcohol, la actividad de la ADH origina exceso de NADH, alterándose el equilibrio REDOX. Este cambio en el potencial electroquímico origina hiperlactacidemia, cetosis, aumento en la concentración de ceglicerofosfato, y deterioro del ciclo del ácido cítrico. Asimismo, el exceso de NADH favorece la acción de la xantina oxidasa, que durante la degradación de las purinas libera radicales libres de oxígeno; este hecho es la base del daño inducido por el etanol.<sup>12</sup>

### **2.3.2 Sistema microsomal oxidativo (MEOS).**

Está localizado en el retículo endoplásmico del hepatocito y es el mecanismo principal de adaptación en el alcoholismo crónico, cuando se encuentra saturada la capacidad de la ADH. El citocromo CYP2E1 es la fracción de este complejo inducible por el alcohol y su hipertrofia produce un exceso de radicales libres (anión superóxido  $O_2^-$ , peróxido de hidrógeno  $H_2O_2$ , radical hidróxilo  $OH^-$ ) y subsiguiente estrés oxidativo con daño hepatocitario. Durante el consumo crónico de alcohol hay gran actividad del sistema MEOS, el cual metaboliza hasta el 10% del etanol ingerido. Esto se debe a la inducción del citocromo P450, que libera electrones incrementando aún más la formación de radicales libres de oxígeno. Éste, al ser un enzima de baja  $K_m$ , se satura fácilmente. Parece, por ello, que en situaciones de consumo elevado o de ingestión crónica, otros dos sistemas enzimáticos deben ser activados para que tenga lugar la eliminación hepática del etanol. Este sistema enzimático es miembro de la familia de los citocromos microsomales P450, y la denominación actual más extendida para este sistema es P450 CYP2E1, que corresponde a la proteína purificada. Es una enzima que presenta un alta  $K_m$  (8-10 mmol/l), si se compara con la ADH. El citocromo 2E1 puede ser inducido por la administración crónica de alcohol en hígado (Lieber y DeCarli, 1968; 1970) y otros tejidos (Roberts et al., 1994; Upadhya et al., 2000); aunque se ha demostrado también su inducción con un tratamiento agudo de etanol (Koop, 1992). Esta inducción está asociada con una oxidación del alcohol en todos estos tejidos (Koop, 1992), y de este modo, parece estar ligada a la síntesis de acetaldehído. El 2E1 es, asimismo, inducido por otros compuestos tales como la acetona, isoniazida, imidazol, pirazol, 4-metilpirazol, algunos de los cuales también son sustratos para el enzima, y por tanto, metabolizados por él.

La función fisiológica del P450 2E1 está relacionada con la obtención de glucosa via metabolismo, en situaciones en las que estos niveles son bajos y los lípidos son la fuente energética fundamental (Song y Cederbaum, 1996). Sin embargo, su inducción puede llevar a hepatotoxicidad, debido a que muchos tóxicos potenciales requieren del metabolismo microsomal para ejercer sus efectos deletéreos sobre la célula.

---

<sup>11</sup> Lieber CS, Di Carli LIVI. Hepatotoxicity of ethanol. *J Hepatol* 1991; 12: 394-401.

<sup>12</sup> Ruiz CHR. Radicales libres en Gastroenterología. *Rev Gastroenterol Perú* 1996; 16: 29-135.

El mecanismo por el cual el etanol induce este enzima sigue siendo, por el momento, una cuestión no totalmente resuelta. Los datos experimentales avalan una inducción postranscripcional mediante la estabilización de la proteína, al ser abolida la fase rápida de degradación de ésta (Roberts et al., 1994; Hu et al., 1995). No obstante, si el consumo de elevadas cantidades de alcohol se prolonga en el tiempo, y especialmente, si coincide con fases de ayuno, se ha observado una activación transcripcional del gen del CYP2E1 (Hu et al., 1995). Ambos mecanismos pudieran estar implicados en el metabolismo en pacientes alcohólicos, porque en dichos pacientes se ha observado un aumento de la proteína hepática 2E1 a la vez que en el ARNm (Takahasi et al., 1993). Otra de las cuestiones sin resolver, se refiere a la contribución del MEOS al metabolismo general del etanol. Algunos autores (Thurman y Handler, 1989) han señalado que con una administración aguda de etanol, el MEOS es un sistema que contribuye en escasa medida a dicho metabolismo, tanto en presencia como en ausencia de ADH, cifrando dicha contribución entre un 3 y un 8% respectivamente. Sin embargo, cuando los datos se refieren a los niveles de eliminación de etanol tras un tratamiento crónico, estos valores alcanzan más del 22% (Thurman y Handler, 1989; Song y Ce Cederbaum, 1996).

### **2.2.3 Vía de la catalasa.**

Se localiza en los peroxisomas y mitocondrias de los hepatocitos y su papel en la oxidación del etanol es mínimo, limitado por la cantidad de peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) que genera esta reacción. En condiciones normales o fisiológicas, la catalasa metaboliza menos del 1% del etanol. Sin embargo, en casos de alcoholismo crónico, Handler reportó incremento en su actividad debido al aumento de peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) a partir de la oxidación de los ácidos grasos.

La catalasa (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> oxidoreductasa, EC 1.11.1.6; CAT) es un enzima tetramérico con un grupo hemo en cada subunidad. El gen de la catalasa humana ha sido localizado en el cromosoma 11 (Goth y Pay, 1996). Se encuentra en todos los organismos aeróbicos y todo indica que su función es degradar rápidamente peróxido de hidrógeno. La catalasa es uno de los más activos catalizadores producidos por la naturaleza. Es única entre las enzimas que degradan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> porque lo hace de una manera muy eficiente energéticamente por ello se ha propuesto como sistema regulador de la homeostasis de peróxido de hidrógeno en la célula.

Dependiendo de la concentración de peróxido, ejerce una función dual. A bajas concentraciones actúa peroxidáticamente de modo que una variedad de donadores de hidrógeno, como el etanol, el metanol o el ácido ascórbico, pueden ser oxidados. A altas concentraciones de sustrato, la catalasa descompone el peróxido de hidrógeno rápidamente sirviéndose de una reacción catalítica en la cual el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> actúa tanto como aceptor, como donador de moléculas de hidrógeno (Berkaloff et al., 1988).

Las pruebas espectrofotométricas y cinéticas sugieren que la catalasa utiliza un mecanismo de dos pasos en la reacción peroxidática y en la catalítica. En el primer paso el hierro del grupo hemo de la catalasa interacciona con el peróxido de hidrógeno para formar peróxido de hidrógeno rico en hierro.

Parece ser, que en diferentes órganos de los mamíferos la catalasa funciona de esta manera. En órganos como el hígado, donde hay altas concentraciones de catalasa, se encuentran también bajos niveles de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Si la actividad de la catalasa se inhibe, las concentraciones de peróxido aumentan en el hígado (Yang y DePierre, 1998).

Las contribuciones de la catalasa al metabolismo hepático del etanol pudieran verse seriamente comprometidas (Lieber, 1997), ya que los niveles de peróxido de hidrógeno presentes en el organismo pudieran ser insuficientes para posibilitar el nivel de funcionamiento que algunos autores le atribuyen. No obstante, existen pruebas que indican que los niveles de peróxido de hidrógeno presentes en algunas mediciones in vitro

pueden ser menores de los existentes in vivo lo que puede estar reduciendo la importancia percibida de la vía metabólica mediada por la catalasa.

Así, la adición de ácidos grasos o albúmina (que elevan la cantidad de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) a estas preparaciones, posibilita que este sistema devenga el principal responsable de la oxidación del etanol en ausencia de la ADH. De forma paralela, se encuentran datos que señalan cambios en el metabolismo hepático del etanol (independientes de la ADH) cuando los animales reciben una dieta rica en carbohidratos (Keegan y Batey, 1993). También se ha observado que a dosis superiores a 3 g/kg de etanol, la inhibición de la catalasa por el AT (3-amino-1,2,4-triazole), un inhibidor del Compuesto I, produce un entrecimiento de la eliminación del etanol, lo que hace suponer la participación de esta enzima cuando las concentraciones de alcohol son elevadas.

El AcH, producto de la oxidación del etanol, presenta una segunda oxidación hepatocitaria cuyo producto final es el acetato, el cual se incorpora al ciclo de Krebs en forma de acetilcoenzima A. Dicha reacción es catalizada por la enzima aldehído- deshidrogenasa (ALDH), de la cual se conocen dos isoenzimas: una se localiza en el citosol y se activa cuando la concentración de AcH es elevada (ALDH-1); la otra en las mitocondrias y actúa en condiciones fisiológicas (ALDH-2)<sup>13</sup>

El acetaldehído, producido por la oxidación del etanol a través de cualquiera de los sistemas enzimáticos antes descritos, es metabolizado en acetato por la aldehído deshidrogenasa hepática. La ALDH es un enzima tetramérico que oxida gran variedad de aldehídos alifáticos como el acetaldehído, además de otros aldehídos de tipo aromático. La ALDH mitocondrial de baja Km oxida el acetaldehído mediante la transferencia de hidrógeno al cofactor NAD y así forma ácido acético o acetato.

El acetaldehído puede ser también reducido a etanol por la ADH+NADH, pero ésta ha sido reconocida como una vía menor de eliminación del acetaldehído (Kitson y Weiner, 1996).

En los seres humanos, se han aislado 12 genes que codifican distintos tipos de ALDH (ALDH1-ALDH12) con secuencias de aminoácidos bien diferenciadas. Los loci para algunos de esos genes están en diferentes cromosomas (9, 11, 12, 17) (Kitson y Weiner, 1996). Sin embargo, las isoenzimas hepáticas son solamente dos, la ALDH1 citosólica y la ALDH2 mitocondrial; el resto se encuentra distribuido en otros tejidos (Kitson y Weiner, 1996). El acetaldehído se metaboliza fundamentalmente en la mitocondria, al contrario que el etanol, cuyo metabolismo hepático es esencialmente citosólico. Sólo la ALDH2 mitocondrial tiene una variante genética ALDH2\*2 que ha sido descrita en humanos, para aproximadamente el 40% de los orientales y menos del 10% de los caucásicos (Kitson y Weiner, 1996; Lieber, 1997). Esta isoforma del enzima es funcionalmente inactiva debido a la sustitución, en la posición 487, del aminoácido glutamato por lisina (Yoshida et al., 1984). Dicha sustitución origina una ALDH (2\*2) con una altísima Km (7000 µM comparada con 30 µM para la ALDH2\*1) y muy baja actividad específica (10%) (Farres et al., 1994). Por tanto, en estos individuos la oxidación del acetaldehído es muy deficiente, produciéndose acumulaciones de éste, después, incluso del consumo moderado de alcohol. La acumulación de acetaldehído origina fuertes efectos tóxicos y da lugar al síndrome de *sensibilidad al alcohol (flushing response)*. Dicho síndrome puede también ser observado en humanos si se expone a los sujetos a inhibidores del enzima (Eriksson, 2001). Algunos de estos compuestos, especialmente, el disulfirán y la carbamida de calcio, han constituido durante muchos años la terapia antialcólica fundamental,

---

<sup>13</sup> Zintzaras E, Stewfanidis I, Santos M, Vidal F. Do alcohol metabolizing enzyme gene polymorphisms increase the risk of alcoholism and alcoholic liver disease? *Hepatology* 2006;43: 352-61.

basada, teóricamente, en la protección contra el consumo de alcohol que la acumulación de acetaldehído debería producir en aquellos sujetos tratados con inhibidores de la ALDH. Otros inhibidores, son solventes que, de ser inhalados, pueden aumentar la sensibilidad de los individuos al etanol mediante el mismo mecanismo de acumulación de acetaldehído.

#### **2.2.4 Metabolismo cerebral de etanol.**

Como hemos expuesto en apartados anteriores, la oxidación del etanol en humanos y otros animales se da en dos etapas y acontece principalmente en el hígado. A pesar de ello, existe la posibilidad de que, junto al periférico, exista un metabolismo cerebral del etanol. Esta posibilidad queda sustentada por la demostración de la existencia, en el SNC, de diferentes sistemas enzimáticos capaces de metabolizar el etanol.

En el caso del cerebro el mapa enzimático es menos conocido que en el hígado y parece ser un tanto diferente. De hecho, la importancia relativa de los sistemas enzimáticos parece variar notablemente en el cerebro en relación al hígado. Así, la ADH clase I, que en el hígado es el principal oxidante del etanol a concentraciones bajas y moderadas, posee una muy limitada actuación en el SNC (Raskin y Sokoloff, 1972). Hasta el momento, no se ha podido demostrar la presencia de la isoforma I de ADH en cerebro (Lands, 1998 para una reciente revisión). Fundamentalmente, en el cerebro de humanos y también en el de ratones, la isoforma más abundante de esta enzima es la clase III (Rout, 1992). Sin embargo, esta isoforma, como ya hemos señalado anteriormente, tiene baja afinidad por el etanol y difícilmente es activada por éste; ya que aun en severas intoxicaciones etílicas, no se alcanzan las concentraciones necesarias para que su contribución sea relevante (Gill et al., 1992).

También se ha descrito la presencia de citocromos pertenecientes al complejo enzimático MEOS, y en concreto, se ha demostrado que el CYP450 cerebral es inducido por el etanol como ocurría en el hígado (Lands, 1998; Upadhyya et al., 2000). La presencia e inducción de este enzima microsomal en el cerebro reviste mucha importancia. Al existir la evidencia de que el 2E1 hepático es normalmente inducido por los sustratos a los que metaboliza, su inducción cerebral es una prueba indirecta para la hipótesis de la oxidación cerebral del etanol en acetaldehído. Se sabe que la distribución cerebral del CYP2E1 en humanos no es uniforme (Upadhyya et al., 2000); concentrándose sobre todo en neuronas del cortex cerebral, células de Purkinje y granulares del cerebelo, el giro dentado y el hipocampo. De esta forma, aunque solamente cantidades muy pequeñas de alcohol sean oxidadas en el cerebro, la generación local de acetaldehído puede tener importantes consecuencias funcionales. Por ejemplo, esta inducción ha sido asociada con la aceleración de la lipidoperoxidación y posiblemente con los efectos tóxicos del etanol y la alteración de las membranas neurales (Montoliu et al., 1994).

Finalmente, existe un gran número de pruebas de que el sistema catalasa-peróxido de hidrógeno se halla presente y activo en el SNC (Smith et al., 1997; Zimatkin et al., 1998).

Algunas investigaciones han presentado pruebas indirectas de la oxidación de etanol a acetaldehído en el cerebro de rata, vía el sistema enzimático catalasa+ peróxido de hidrógeno.

Así por ejemplo, la inhibición irreversible del enzima con carbamida de calcio o 3-amino-1,2,4-triazole puede ser prevenida por la administración previa de etanol a homogeneizados cerebrales (Cohen et al., 1980; Aragon et al. 1991). Esta protección de la inhibición del enzima por el etanol implica que en el tejido neural el etanol es capaz de unirse al enzima e impedir la acción de los inhibidores irreversibles, y por tanto, que el tejido neural tiene capacidad para oxidar etanol.

Estudios inmunohistoquímicos (Moreno et al., 1995) han puesto de relieve que la catalasa se sitúa fundamentalmente en los cuerpos de neuronas catecolaminérgicas del

troncoencéfalo y también en ciertos tipos de glía de las mencionadas áreas, por tanto el número total de células neurales con alta concentración de catalasa (a los mismos niveles que en los hepatocitos) es muy pequeña en relación al total del cerebro. Esto explicaría los bajos niveles de actividad detectados en homogeneizados cerebrales de rata (Aragon et al., 1992; Gill et al., 1992). Por otro lado, la localización de las neuronas que contienen alta densidad de catalasa contrasta notablemente con localizaciones previamente realizadas para la ALDH (Zimatkin y Deitrich, 1995). Sin embargo, tomados en su conjunto, estos datos sugieren que aunque la cantidad total de acetaldehído que pueda producirse en el encéfalo a través de la catalasa sea pequeña, existe la posibilidad de que se produzcan acumulaciones de acetaldehído suficientes para provocar cambios en la fisiología y la actividad de determinados grupos neuronales.

## **2.4 PATOLOGIAS HEPATICAS AGUDAS**

Existen diversas patologías agudas como hepáticas como complicación del alcoholismo, como el síndrome de supresión etílica, la cetoacidosis alcohólica, la hepatitis alcohólica aguda, pancreatitis alcohólica aguda y otras tantas crónicas. Sin embargo algunas de ellas se caracterizan por la hiperlactatemia, por lo que nos centraremos en hablar sobre el síndrome de supresión etílica y la cetoacidosis alcohólica. No se hablará del tratamiento, ya que no es la finalidad de esta tesis, únicamente de la fisiopatología, signos y síntomas, pruebas bioquímicas que determinen el porqué de la hiperlactatemia.

### **2.4.1 Síndrome de supresión etílica**

El síndrome de abstinencia de alcohol afecta a las personas con consumo crónico de alcohol que lo disminuyen o lo suspenden completamente. En estas personas, el cerebro se ha acostumbrado a un nivel basal de alcohol que tiene un efecto depresor y, cuando se reduce, el sistema nervioso central sufre una hiperexcitación, lo cual causa un cuadro clínico característico. Los criterios DSM IV son: la abstinencia se presenta cuando se interrumpe o se disminuye el consumo de alcohol (criterio A); dos o más de los siguientes síntomas desarrollados horas o días después de cumplirse el criterio A: hiperactividad autonómica, temblor distal de las manos, insomnio, náuseas o vómitos, alucinaciones visuales, táctiles o auditivas transitorias o ilusiones, agitación psicomotora, ansiedad, crisis convulsivas (criterio B); los síntomas del criterio B provocan un malestar clínicamente significativo o un deterioro de la actividad social laboral o de otras áreas importantes; no se explican por otra enfermedad médica o un trastorno mental (criterio D)<sup>14</sup>

#### **2.4.1.1 Bases biológicas del síndrome de supresión etílica**

Las teorías originales de la acción de alcohol proponían que éste se disolvía en las membranas celulares y aumentaba la fluidez; de esta manera, alteraba la función de las macromoléculas en las membranas celulares y daba paso a la intoxicación. Actualmente, se ha visto que el alcohol puede alterar la estructura y función de las proteínas y neurotransmisores como el ácido gamma-aminobutírico (GABA), glutamato, dopamina, serotonina, adenosina, neuropéptido y norepinefrina, receptores de cannabinoides y opiodes<sup>15</sup>

Cuando el alcohol ingresa al sistema nervioso central tiene un efecto inhibitorio mediado por el GABA, principalmente en el receptor GABA; debido a que las neuronas gabaérgicas

---

<sup>14</sup> American Psychiatric Association. *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. DSM-IV. 4th ed. Washington: APA 2001.

<sup>15</sup> Kenna GA, Mcgeary JE, Swift RM. *Pharmacotherapy, pharmacogenomics, and the future of alcohol dependence treatment*. Am J Health-Syst Pharm. 2004; 61: 2272-9.

están esparcidas en el sistema nervioso central, el alcohol potencia la inhibición de la actividad neuronal en múltiples áreas del cerebro. El efecto es similar al de las benzodiazepinas como ansiolítico. El alcohol incrementa el efecto del receptor GABA; según el concepto de adaptación de Himmelsbach, se puede asumir que con el uso crónico del alcohol se disminuirán los receptores GABA en las superficies. Esto produce un equilibrio que, a su vez, es el origen de la tolerancia, la dependencia y la abstinencia. El glutamato, el principal neurotransmisor excitador, el alcohol lo afecta por inhibición de los receptores NMDA (N- metil DAspartato), produciendo una *up regulation*, es decir un aumento en el número de receptores que persiste aunque el organismo esté libre de alcohol, lo cual puede ser el origen de las alucinaciones y convulsiones. Hay una reducción del flujo sanguíneo del calcio en las neuronas a través de los receptores NMDA y otros receptores de tipo ROCC (canales de calcio operados por receptores), mediado por el alcohol que también disminuye la entrada de calcio a través de los receptores VOCC (canales de calcio dependientes de voltaje).

Inicialmente, el efecto directo en los canales VOCC es pequeño. Sin embargo, el alcohol también tiene un efecto indirecto en estos canales a través de su capacidad para potenciar la neurotransmisión del GABA y la inhibición de la neurotransmisión del glutamato, lo cual reduce la actividad eléctrica de las neuronas. La presencia continua de alcohol produce un incremento en el número de VOCC, lo cual, presumiblemente, representa una adaptación para compensar los efectos inhibitorios del alcohol. Esta *up regulation* resulta de un aumento en la expresión de los genes. El incremento en el número de VOCC probablemente sigue un curso similar a la *up regulation* al alta de los receptores NMDA, durante el desarrollo de la tolerancia y la abstinencia. Todos los cambios adaptativos que ocurren en los receptores VOCC, NMDA y GABA, persisten durante la abstinencia de alcohol y se consideran que contribuyen a los síntomas del síndrome; probablemente, algunas de las características del mismo sean causadas por un incremento generalizado en la excitabilidad neuronal. La hiperexcitabilidad empeora con el tiempo. Las personas dependientes del alcohol presentan numerosos periodos de abstinencia durante sus vidas debido al consumo suspensión, lo cual ocasiona el fenómeno de *kindling*; así, el síndrome de abstinencia aumenta en gravedad cada vez que se presenta. El término *kindling* fue introducido por Goddard *et al.* en 1969, para describir un fenómeno observado después de una estimulación eléctrica débil de forma repetida en regiones cerebrales, donde inicialmente el estímulo es subconvulsivo y, después de una aplicación periódica y repetida, el mismo estímulo subconvulsivo induce convulsiones motoras completas, lo que sugiere que el cerebro ha sido sensibilizado a la estimulación eléctrica o química. El neuropéptido Y podría estar implicado en el consumo de alcohol, debido a un polimorfismo en el gen NPY (Leu 7Pro); la activación del NPY puede actuar como factor protector del consumo. El receptor para cannabinoides (CB1) también se ha asociado con la dependencia del alcohol, debido a que puede tener un papel en el reforzamiento de los efectos del etanol por acción de proteínas G, disminuyendo el consumo de alcohol en modelos usados con roedores. Según estudios de carácter neurobiológico-conductual, la vía dopaminérgica mesolímbica desde el área tegmental ventral al núcleo *accumbens* es activada por muchas sustancias como el alcohol, la cocaína, los opiáceos y la nicotina, que producen dependencia.

La activación de esta vía media la recompensa que se produce por las drogas y es la responsable de la dependencia. El uso repetido de alcohol sensibiliza el sistema y los estímulos conductuales asociados al mismo, e inicia la secreción de dopamina y facilita el uso adicional del alcohol. Esta sensibilización también está asociada con el *craving* del

alcohol (ansiedad de consumo).<sup>16</sup> La ingestión aguda de alcohol aumenta la actividad del *locus ceruleus* que tiene que ver con el incremento en la actividad noradrenérgica. Esto también se evidencia con la infusión de lactato que activa el sistema noradrenérgico y produce ansiedad en pacientes con trastorno de pánico y en alcohólicos. Los signos de abstinencia, como diaforesis, taquicardia, hipertensión y temblor, están dados por un incremento en la actividad noradrenérgica y la fatiga, debilidad, hipertensión, confusión y la depresión pueden deberse parcialmente al exceso de glucocorticoides, lo cual se explica por activación en el eje hipotálamohipófisis- adrenal (HHA), ya que un incremento en los niveles de corticosteroides se ha asociado con alteraciones en el estado de ánimo y deterioro cognitivo.<sup>17</sup>

Algunos pacientes alcohólicos no experimentan síntomas al suspender el consumo de alcohol, mientras que otros tienen manifestaciones graves; se ha visto que la proporción de los pacientes que desarrollan síntomas oscila entre 13 y 70%. La razón de la variabilidad es que los pacientes tienen diferentes riesgos para los síntomas de abstinencia. Estas diferencias resultan de factores como el patrón de uso de alcohol, la presencia de comorbilidad, las variaciones genéticas y los mecanismos del sistema nervioso, como los mecanismos neuroquímicos descritos anteriormente. Los síntomas pueden aparecer tras horas de disminución o cese de ingesta de alcohol. Los más comunes son: temblor, ansiedad de consumo, insomnio, sueños vívidos, hipervigilancia, pérdida del apetito, náuseas, emesis, cefalea y diaforesis. Incluso sin tratamiento, la mayoría de estas manifestaciones usualmente se resuelven en horas a días después de su aparición. Las manifestaciones más graves incluyen alucinaciones, convulsiones y *delirium tremens*. Las alucinaciones se presentan uno a dos días después de disminuir o suspender el consumo de alcohol. La alucinosis incluye la percepción sin objeto, con crítica de la misma, la cual no necesariamente está precedida de sintomatología autonómica. Las convulsiones pueden ocurrir en uno a dos días desde el inicio de la abstinencia, incluso en ausencia de otros signos y síntomas. El paciente usualmente experimenta sólo una convulsión generalizada que involucra movimientos de las extremidades y pérdida de conciencia. Si ocurre una segunda convulsión, generalmente se inicia a las 6 horas de la primera. Las convulsiones múltiples son infrecuentes.

El *delirium tremens* se inicia uno a cuatro días después de la última ingesta de alcohol, tiene su pico máximo de presentación entre los días tres y cuatro, y afecta a 5 a 10% de los pacientes hospitalizados por abstinencia alcohólica; se caracteriza por desorientación y signos autonómicos resultantes de la activación de las neuronas responsables de la respuesta corporal al estrés, como el temblor y la diaforesis. Estos signos incluyen agitación grave, taquicardia, hipertensión y fiebre. En la mayoría de los casos, los signos y síntomas asociados persisten de cinco a diez días y, en el 62% de los pacientes, se resuelven en cinco días o menos. La mortalidad es de 5 a 15%, por complicaciones metabólicas, cardiovasculares, trauma e infecciones.<sup>18</sup>

La escala CIWA-A ha emergido como el gold standard para evaluar la severidad del síndrome de abstinencia alcohólica. En 1989 Sullivan y colaboradores eliminaron 5 de los ítems redundantes de una escala de 15, creando la escala CIWA-Ar, mejorando así su

---

<sup>16</sup> Basavarajappa BS, Hungund BL. *Neuromodulatory role of the endocannabinoid signaling system in alcoholism: an overview*. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2002; 66: 287-99.

<sup>17</sup> Valentin RJ, Aston-Jones GS. Physiological and anatomical determinants of locus coeruleus discharge. En: Bloom FE, Kupfer DJ. *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven Press; 373-85.

<sup>18</sup> Oviedo H.C., Arboleda P.L., Fisiopatología y tratamiento del síndrome de abstinencia. Universitas Médica 2006 vol. 47 n° 2

eficacia y validez. Clasifica por grados diversos síntomas en una escala de puntos, de tal manera que se considera leve cuando la puntuación obtenida es menor de 16, moderada entre 16 y 20 y grave a partir de 20 puntos. En la práctica clínica, se usa para cuantificar y evaluar los síntomas y para valorar la necesidad de tratamiento farmacológico activo. Se ha empleado con éxito en numerosos estudios, en los que se observa que su uso rutinario puede suponer además una reducción en la cantidad, frecuencia y duración del tratamiento con benzodiazepinas, cuando se compara con las estrategias farmacológicas habitualmente utilizadas<sup>19</sup>

La escala CIWA-Ar es un instrumento de medida de gravedad de los síntomas de la abstinencia alcohólica fiable, válido y reproducible en pacientes con formas moderadas y severas de abstinencia (recomendación grado A), que puede ser aplicada en plantas de hospitalización general (recomendación grado C) y que su utilidad no ha sido contrastada en pacientes con delirium tremens. (Tabla 1)

---

<sup>19</sup> Joseph P Reoux, MD, Kristin Miller, Pharm MD Routine Hospital Alcohol Detoxification Practice Compared to Symptom Triggered Management with an Objective Withdrawal Scale (CIWA-Ar). The American Journal on Addictions 9: 135-144, 2000.

**Tabla 1. Escala CIWA-Ar para síndrome de supresión etílica**

<b>Nauseas y vómitos</b>	<b>Alteraciones táctiles</b>
0: Sin náuseas ni vómitos	0: Ninguna
1: Náuseas leves sin vómitos	1: Muy leve sensación (punzante, ardiente, cosquilleo,...)
2	2: Idem suave
3	3: Idem moderado
4: Náuseas intermitentes con esfuerzos secos	4: Alucinaciones moderadas
5	5: Alucinaciones severas
6	6: Alucinaciones extremas
7: Náuseas constantes y vómitos	7: Alucinaciones continuas
<b>Temblores</b>	<b>Alteraciones auditivas</b>
0: Sin temblor	0: Ninguna
1: No visible, puede sentirse en los dedos	1: Muy leves sonidos secos o capaces de asustar
2	2: Idem leves
3	3: Idem moderados
4: Moderado con los brazos extendidos	4: Alucinaciones moderadas
5	5: Alucinaciones severas
6	6: Alucinaciones extremas
7: Severo, incluso con los brazos no extendidos	7: Alucinaciones continuas
<b>Sudor</b>	<b>Alteraciones visuales</b>
0: No visible	0: Ninguna
1: Palmas húmedas	1: Muy leves
2	2: Leves
3	3: Moderadas
4: Sudor en la frente	4: Alucinaciones moderadas
5	5: Alucinaciones severas
6	6: Alucinaciones extremas
7: Empapado	7: Alucinaciones continuas
<b>Ansiedad</b>	<b>Cefalea</b>
0: No ansioso	0: No presente
1: Ligeramente	1: Muy leve
2	2: Leve
3	3: Moderada
4: Moderado	4: Moderadamente severa
5	5: Severa
6	6: Muy severa
7: Ataque agudo de pánico	7: Extremadamente severa
<b>Agitación</b>	<b>Orientación y funciones superiores</b>
0: Actividad normal	0: Orientado y puede sumar
1: Algo hiperactivo	1: No puede sumar, indeciso en la fecha
2	2: Desorientado temporalmente (<2 días calendario)
3	3: Mayor desorientación temporal (>2 días)
4: Moderadamente inquieto	4: Desorientación espacial y/o en persona
5	
6	
7: Cambio continuo de postura	

## 2.4.2 Cetoacidosis alcohólica

El alcohol es un tóxico que se oxida en el hígado produciendo acetaldehído. Existen tres rutas oxidativas: alcohol deshidrogenasa citosólica, sistema oxidante microsomal y catalasa peroxisomal. La primera es la más importante, e implica la reducción de NAD a NADH. A partir del acetaldehído se obtiene finalmente acetil coenzima A (acetil CoA) que puede ser metabolizado a dióxido de carbono y agua, usado en la síntesis de ácidos grasos, o unirse a una segunda molécula de acetil CoA para formar acetoacetato. Los pacientes alcohólicos tienen con frecuencia depleción proteica y de los almacenes de glucógeno.

El aumento en la razón NADH/NAD derivada del metabolismo del alcohol altera la gluconeogénesis hepática a partir de lactato, glicerol y aminoácidos, lo que puede conducir a hipoglucemia, que a su vez origina una serie de cambios hormonales (descenso en la producción de insulina, aumento en los niveles de glucagón, cortisol, adrenalina y hormona de crecimiento) favorecedores de la liberación de ácidos grasos libres (AGL) a partir de los triglicéridos del tejido adiposo. Los niveles elevados de glucagón junto con la abundancia de AGL promueven la oxidación de éstos, con la formación de cuerpos cetónicos. En un medio con una razón NADH/NAD elevada el acetoacetato es reducido a betahidroxibutirato (BHOB), por lo que la razón BOHB:acetoacetato es más alta en pacientes con CAA que en aquellos con cetoacidosis diabética (CAD). Por otra parte, la inhibición de la gluconeogénesis a nivel hepático puede favorecer la acidosis láctica, aunque es infrecuente que sea severa, excepto que coexista un cuadro séptico, convulsiones, déficit de tiamina o alteración de la función hepática.

El cuadro clínico típico de CAA es el de un paciente con historia de abuso crónico del alcohol, que presenta un período previo de aumento de ingesta finalizado por náuseas, vómitos y dolor abdominal. En la exploración física suele aparecer hipotensión, taquicardia, taquipnea y molestias abdominales, con deterioro mínimo del nivel de conciencia. Cuando éste existe, como en el caso de nuestro paciente, se hace necesario buscar otras causas. A nivel analítico destaca: glucemia normal o baja, urea y creatinina normales o discretamente elevadas, acidosis metabólica con anión GAP elevado en ausencia de acidosis láctica o CAD, alcohol en sangre bajo o ausente y cetonuria. La ausencia de cuerpos cetónicos en orina no descarta la CAA. La reacción de nitroprusiato, usada habitualmente para la detección de cuerpos cetónicos en orina, es muy sensible para acetoacetato, menos para acetona y no lo es para BOHB, cuerpo cetónico predominante en la CAA. La acidosis severa es poco habitual. El pH sanguíneo es el resultado del balance de una serie de trastornos del metabolismo ácido-base: acidosis metabólica por acidosis láctica y cetoacidosis, alcalosis metabólica secundaria a vómitos y alcalosis respiratoria en relación con hiperventilación primaria.<sup>20</sup>

El tratamiento de la CAA incluye rehidratación intravenosa con dextrosa al 5% y salino, administración de tiamina y suplementación con K. Los principales peligros para estos pacientes son: hipovolemia, hipotasemia, hipoglucemia y acidosis. La infusión de salino puede empeorar la acidosis (acidosis metabólica hiperclorémica), y pueden aparecer o agravarse déficits ya existentes en relación con la administración de glucosa y la corrección de la acidosis.

El abuso del alcohol puede conducir a un amplio rango de trastornos electrolíticos y del equilibrio ácido-base. Elisaf et al., sobre un total de 79 pacientes alcohólicos valorados al ingreso, previamente a cualquier intervención terapéutica, objetivaron que un 40,5% tenía trastornos ácido-base (12,6% alcalosis respiratoria, 25,3% CAA, 2,5% alcalosis

---

<sup>20</sup> McGuire LC, Cruickshank AM, Munro PT. Alcoholic ketoacidosis. *Emerg Med J* 2006; 23: 417-20.

metabólica) y un 52% anomalías electrolíticas (22,8% hiponatremia, 12,6% hipopotasemia, 31% hipomagnesemia, 29% hipofosfatemia y 21% hipocalcemia).<sup>21</sup>

La severidad e importancia clínica de estos trastornos dependen de la cantidad de alcohol ingerido, de la duración de la ingesta y de otros factores asociados, como malnutrición, hepatopatía o enfermedades intercurrentes. Sus causas son múltiples. Los pacientes alcohólicos presentan una disfunción tubular renal con descenso en el umbral para la excreción de fosfato (P), incremento en la fracción de excreción de calcio (Ca) y magnesio (Mg) e incapacidad para la acidificación de la orina. Esta disfunción tubular es reversible, desapareciendo en general tras cuatro semanas de abstinencia. A esto se suman: déficits de ingesta, vómitos, aumento de la excreción renal de P, K y Mg en relación con la acidosis; la propia hipomagnesemia que favorece la hipofosfatemia e hipopotasemia por aumento de las pérdidas renales de P y K, y la hipocalcemia en relación con una alteración en la secreción y acción de la hormona paratiroidea sobre las células diana de riñón y hueso. La hipofosfatemia también puede verse agravada por el consumo de antiácidos a base de sales de aluminio, frecuente en este grupo de pacientes. Además, como ya hemos mencionado previamente, la corrección de la acidosis y la administración de glucosa intravenosa, con el consecuente aumento en la secreción de Insulina, favorecen la entrada de cationes al espacio intracelular desde el extracelular, con una posible caída en sus niveles séricos.

El deterioro del nivel de conciencia en pacientes alcohólicos es un hecho frecuente. La etiología es muy variada. Entre las causas más habituales están: intoxicación aguda por alcohol, síndrome de abstinencia, mielinolisis central pontina, encefalopatía de Wernicke, encefalopatía hepática, hipoglucemia y trastornos electrolíticos.

El diagnóstico de cetoacidosis alcohólica se establece fácilmente en los pacientes con antecedente de ingestión de alcohol, disminución del aporte de alimentos, vómitos y dolor abdominal, así como datos de laboratorio de acidosis metabólica con un valor de glucosa bajo o un poco alto. Los criterios de Soffer y Hamburger para definir la cetoacidosis alcohólica comprenden un valor de glucosa en suero menor de 300 mg/100 ml, el antecedente reciente de ingestión de alcohol, con una declinación relativa o absoluta en el consumo de etanol 24 a 72 horas antes de la hospitalización, el antecedente de vómito y acidosis metabólica para la cual se han excluido otras causas.

La entidad con que la cetoacidosis alcohólica se confunde más a menudo es la cetoacidosis diabética. El grado de cetoacidosis es igual en ambos trastornos. Es importante efectuar la distinción adecuada, ya que el tratamiento de cada entidad es diferente. En la cetoacidosis diabética hay hiperglucemia y glucosuria. El valor de glucosa en suero en la cetoacidosis alcohólica varía desde hipoglucemia hasta elevación leve, mientras que la glucosuria suele ser leve o estar ausente. (Tabla 2)

**Tabla 2. Datos de laboratorio de Cetoacidosis diabética y Alcohólica**

<b>Variables</b>	<b>Diabetica</b>	<b>Alcohólica</b>
pH en sangre	7.17	7.35
Na en Suero	133	135.2
K en suero	4.9	4.1
Cl en suero	97.3	90.3
HCO <sub>3</sub>	6.7	16.5
Brecha aniónica	28.9	27.8
Lactato en plasma	2.1	3.9
Beta Hidroxibutirato	10.8	9.3

<sup>21</sup> Elisaf M, Merkouropoulos M, Tsianos EV, Siamopoulos KC. Acid-base and electrolyte abnormalities in alcoholic patients. *Miner Electrolyte Metab* 1994; 20 (5): 274-81



La formula sería:

$$\text{gramos alcohol} = \frac{\text{volumen (expresado en c.c.)} \times \text{graduación} \times 0,8}{100}$$

Es decir si una persona consume 100 c.c. de un vino de 13 grados, la cantidad de alcohol absoluto ingerida es:

$$\frac{100 \text{ c.c.} \times 13 \times 0,8}{100} = 10,4 \text{ gr alcohol puro}$$

Otro ejemplo, en una cerveza de cuarto (250 c.c.) y de graduación 4,8 grados, la cantidad de alcohol absoluto es:

$$\frac{250 \times 4,8 \times 0,8}{100} = 9 \text{ gr alcohol puro}$$

El contenido de alcohol de una bebida depende de la concentración de alcohol y del volumen contenido. Hay amplias variaciones respecto a la concentración de las bebidas alcohólicas utilizadas en diferentes países. (Tabla 3)

**Tabla 3. Bebidas alcohólicas y graduación alcohólica**

Bebida	Graduación alcohólica
Sidra	2 - 8.5
Cerveza	2.5 -11.5
Pulque	8
Pelin	8.5
Vino	5.5 – 19
Vermouth	16 - 22

Jerez	15-20
Vino de arroz	18 - 25
Vino de Oporto	20
Cherry Heering	25
Pacharán/Patxaran	25
Palo	25 - 36
Punsch	26
Aguardiente	28 – 60

Tía María	31
Pisco	33 – 50
Caña	34 – 54
Jägermeister	35
Chinchón	35 – 39
Brandy	36 – 40
Ron	37 – 43
Tequila	37 – 45
Bourbon	37 – 45
Vodka	37.5 – 42
Becherovka	38
Gin de Menorca	38
Aquavit	38 - 40

Grappa	38 - 50
Cachaza/Cachaça	38 - 54
Fernet	39
Coñac	40
Orujo Blanco	40 - 60
Whisky	40 - 62
Ginebra	45 - 60
Mezcal	55
Absenta	65 - 89
Chinchón Seco Especial	74
Cocoroco	93 - 96

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En la bibliografía consultada, no se habla de cifras de lactato específicas. Únicamente en dos artículos se comentó “hiperlactatemia no tan severas” o “La acidosis severa es poco habitual”. Desconociéndose las cifras de lactato asociados a cetoacidosis alcohólica y a síndrome de supresión etílica, además el lactato, según la literatura es predictor de mortalidad, los estudios realizados principalmente en estado de choque, por lo tanto se esperaría alta mortalidad en pacientes con hiperlactatemia en estas dos patologías. Sin embargo, en la población que se observa en el Hospital General Enrique Cabrera, el alcohol de consumo es el mezcal y otras bebidas de baja calidad como alcohol de caña con altas cifras de lactato y escasa mortalidad. Por lo que en esta investigación se pretende observar y evidenciar hiperlactatemia severa en pacientes con complicaciones agudas del alcohol relacionadas con la graduación de las bebidas etílicas.

#### 4. JUSTIFICACION

El abuso de sustancias psicotrópicas; en especial del alcohol constituye un problema de salud pública que va en incremento. Es una sustancia adictiva que cuenta con altos niveles de aceptación social. Hay, sin embargo, dos padecimientos contabilizados en los anuarios de morbilidad de la Secretaría de Salud, que sí están asociados directamente a este fenómeno. El primero de ellos es la denominada enfermedad alcohólica del hígado. De este padecimiento la Secretaría de Salud tiene contabilizados 74,045 casos entre los años 2005 y 2010; es decir, un promedio anual de 12,340 personas que enferman de este padecimiento, o bien, un promedio aproximado de 34 casos cada día. El segundo padecimiento es el de la intoxicación aguda por alcohol; en el periodo señalado se han registrado casi 275 mil personas que han sido atendidas en distintos sistemas de salud a causa de congestiones alcohólicas, lo cual implica elevados niveles de ingesta de bebidas alcohólicas por lo que se llega en estado de crisis a las salas de emergencia de las unidades médicas de todo el país. El promedio anual registrado entre el 2005 y el 2010 por este tipo de padecimiento es de 45,714 casos; al respecto vale la pena destacar que, el último año para el que se tienen datos en los Anuarios de Morbilidad (2010), se registró la cifra más baja en los últimos 10 años, con un total de 40,044 casos en todo el país. La cifra señalada implica un promedio diario de 125 casos, o bien 5 personas intoxicadas de manera aguda por la ingesta abusiva del alcohol.<sup>22</sup>

De las complicaciones agudas principales se encuentran el síndrome de supresión etílica, cetoacidosis alcohólica, hepatitis aguda alcohólica, pancreatitis aguda alcohólica, entre otras. De estas enfermedades una de las complicaciones y características que comparten es la hiperlactatemia.

La acidosis láctica es una afección potencialmente mortal causada por exceso de lactato en la sangre y un pH sanguíneo bajo. El ácido láctico se convierte rápidamente en lactato en la sangre. Cuando una persona produce demasiado lactato o cuando el hígado no funciona debidamente y no puede degradar el lactato se produce hiperlactatemia, esta impide el funcionamiento de la mitocondria. Por lo cual la hiperlactatemia es una condición grave, no solo de las hepatopatías, sino de múltiples enfermedades mortales, como Sepsis, Disfunción multiorgánica o cualquiera que produzca hipoperfusión. Existen dos tipos de hiperlactatemia la tipo A que es causada por hipoperfusión y tipo B propia de una enfermedad. Se define hiperlactatemia al ácido láctico arterial mayor de 2mmol/l el cual está asociado a mortalidad.

La cetoacidosis alcohólica y el síndrome de supresión etílica, siendo entidades comunes en nuestro medio, están asociados con hiperlactatemia, de los cuales se desconocen las cifras de esta que determinan morbimortalidad, y si se encuentra relación del lactato con el tipo y el grado de bebida etílica.

---

<sup>22</sup> Encuesta Nacional de Adicciones 2011. Reporte de Alcohol. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz / Secretaría de Salud. Primera Edición 2012.

## **5. HIPOTESIS**

La hiperlactetemia severa se asocia con el grado de alcohol que contienen las bebidas en pacientes con síndrome de supresión etílica y cetoacidosis alcohólica.

## **6. OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

-Asociar las cifras de lactato con el grado y tipo de alcohol en pacientes con cetoacidosis alcohólica y síndrome de supresión etílica.

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

-Identificar pacientes con síndrome de supresión etílica por medio de la escala de CIWA-AR

-Diagnosticar pacientes con cetoacidosis alcohólica por medio de los criterios de Soffer y Hamburger

-Tomar gasometrías arteriales para determinar las cifras de lactato al arribo del paciente a Urgencias Adultos

-Establecer la relación entre el tiempo de consumo de alcohol, el tipo de alcohol y las cifras de lactato

-Comprobar si existe correlación entre hiperlactatemia y mortalidad en este grupo de pacientes

## 7. MATERIAL Y METODOS

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, cuantitativo, transversal, descriptivo y de evaluación clínica. Para identificar por gasometría arterial el lactato en pacientes con síndrome de supresión etílica y cetoacidosis alcohólica. Con el registro de la primer gasometría al ingreso del paciente en Urgencias Adultos del Hospital General Enrique Cabrera de la Secretaría de Salud del Distrito Federal.

### Material

- Gasómetro
- Solución salina 0.9% 1000cc
- Jeringas de 1ml
- Heparina
- Torunda de alcohol
- Guantes
- Vasos para EGO
- Labstixs para EGO
- Expedientes

## 8. DEFINICION DEL UNIVERSO

Pacientes mayores de edad, con síndrome de supresión etílica indistinta de la gravedad valuada por escala CIWAR, así como pacientes con cetoacidosis alcohólica que cumplan con criterios de Soffar y Hamburguer que lleguen a Urgencias adultos del Hospital General Enrique Cabrera y posteriormente ingresen a piso de Medicina Interna.

## 9. CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION

Inclusión	Exclusión
Hombres y mujeres con mayoría de edad	Enfermedad Renal y cardiaca adyacente
Hepatopatía alcohólica aguda: -Síndrome de supresión etílica indistinto de la gravedad -Cetoacidosis alcohólica	Estado de Choque
Historia de Etilismo indistinto del tiempo de consumo	Otras complicaciones agudas del alcohol como: -Hepatitis alcohólica -Insuficiencia Hepática Aguda -Pancreatitis Aguda Alcohólica
	Cetoaciadosis diabética
	Hepatopatías Crónicas
	Expedientes sin gasometría inicial o falta de alguna variable
	Pacientes sin número de Expediente

## 10. VARIABLES

VARIABLE	TIPO	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	CALIFICACION
Sexo	Control	Características genotípicas del individuo, relativas a su papel reproductivo	Cualitativa Nominal	-Masculino -Femenino
Edad	Control	Tiempo transcurrido desde el momento del nacimiento hasta la fecha del estudio.	Cualitativa Nominal	Edad cumplida
Diagnóstico	Independiente	Identificación de una enfermedad, entidad nosológica, síndrome o cualquier estado patológico o de salud Síndrome de supresión etílica por antecedente de ingesta de alcohol y suspensión brusca, evaluado por criterios de CIWA Cetoacidosis alcohólica determinado por los criterios de Soffar y Hambuerguer	Cualitativa Nominal	1. Supresión Etílica 2. Cetoacidosis Alcohólica
Gravedad de Síndrome de Supresión etílica	Dependiente	Determinación de la severidad de la supresión etílica por escala de CIWA	Cualitativa Ordinal	1. Leve . Puntaje < 15 2. Moderada. Puntaje 16 a 20 3. Severa. Puntaje >21
Inicio de Ingesta	Independiente	Edad a la que inicia la ingesta etílica	Cuantitativa Discontinua	1. Niñez y pubertad < 10 años 2. Adolescencia 11-18 años 3. Adulto Joven 19-29 años 4. Adulto >30
Tiempo de ingesta más reciente	Independiente	Periodo en el que se reinicia la ingesta etílica asociada al cuadro de	Cuantitativa Discontinua	

		hospitalización actual		
Tipo de Bebida	Independiente	Bebidas que contienen etanol en su composición, determinadas por su elaboración.	Cualitativa Nominal	-Fermentadas 1. Cerveza 2. Vino -Destiladas 3. Alcohol de Caña 4. Mezcal 5. Tequila -Alcohol puro 6. Alcohol del 96
Ph	Dependiente	Potencial Hidrogenado. Unidad que se utiliza para medir el grado de acidez o alcalinidad de la sangre	Cuantitativa Continua	1. < 7.34 2. 7.35-7.45 3. > 7.46
CO2	Dependiente	Cantidad de Dióxido de carbono contenido a nivel arterial	Continua Dependiente	1. <34 2. 35-45 3. >46
HCO3	Dependiente	Cantidad de Bicarbonato contenido en sangre arterial	Continua Dependiente	1. <18 2. 19-24 3. >25
EB	Dependiente	Cantidad de base requerida para volver el pH de la sangre de un individuo al valor norma	Continua Dependiente	1. <-2.1 2. -2 – 2 3. > 2.1
Lactato	Dependiente	Lactato que aparece en la sangre como resultado del metabolismo anaerobio cuando el oxígeno cedido a los tejidos es insuficiente para responder a los requerimientos metabólicos normales.	Continua Dependiente	1. <2.0 2. > 2.1-5.0 3. 5.1-8.9 4. 9.0-12.9 5. 13.0-15

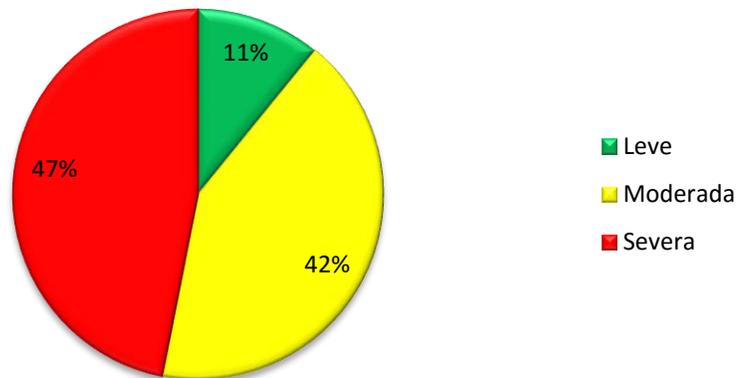
## 11. RESULTADOS

Se encontraron 281 pacientes registrados en la base de datos de epidemiología del hospital, los cuales ingresaron por el área de urgencias, sin embargo, no todos los pacientes generan expediente en archivo, lo cual dificultaría el seguimiento, por lo tanto se revisaron los 128 pacientes que ingresaron a piso de medicina interna. De estos, 64 cumplieron con los criterios de inclusión y se descartaron 64 ya que contaban con algún diagnóstico que eleva cifras de lactato, ya descritos en los criterios de exclusión. De los cuales el 100% son del sexo masculino. El 96% con diagnóstico de síndrome de supresión etílica y 4% cetoacidosis alcohólica.

Dentro del diagnóstico de síndrome de supresión etílica valorando la gravedad por a escala de CiWAr, donde se expresa puntaje <15 para leve, 16-20pts moderada y mayor de 21 severo, se encontró el 10.9%, 42.2%, 46.9%, respectivamente. (Grafica 1)

**Grafica 1. Gravedad de supresión etílica según puntaje de CIWAr**

### Gravedad de supresión etílica



Se evaluó el inicio de ingesta etílica, dividiéndose los grupos; inicio en la niñez-pubertad menores de 10 años, en la adolescencia de 11 a 18 años, adultos jóvenes de 19 a 29 años y en adultos mayores de 30 años. Tres pacientes iniciaron la ingesta etílica antes de los 10 años de edad, el mayor porcentaje fue durante la adolescencia con 70.3%, el 23.4% durante su juventud y una persona posterior a los 30 años. (Gráfica 2)

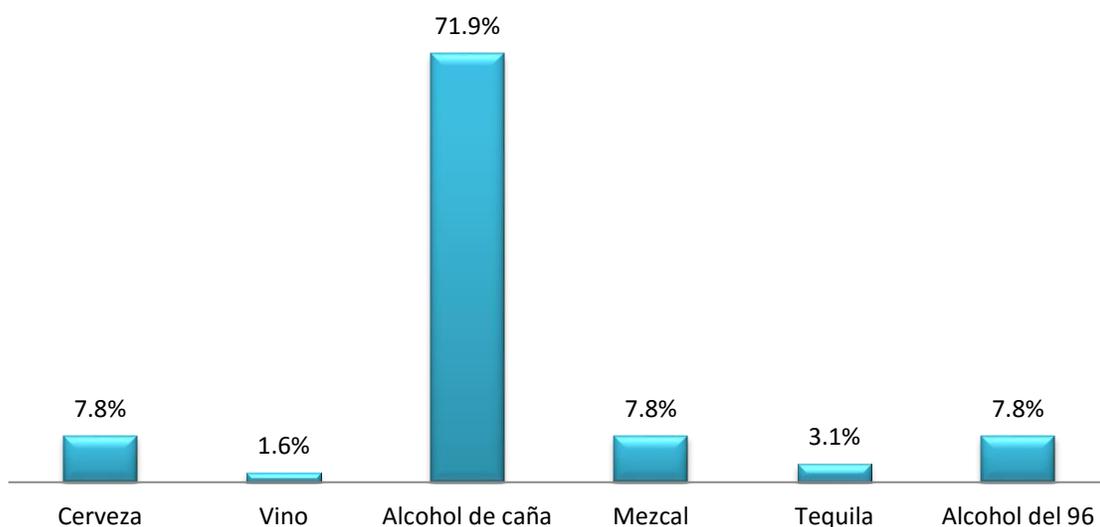
Gráfica 2. Edad de inicio de ingesta etílica por grupo etario.



Es importante determinar el tiempo de ingesta etílica del episodio que llevó al paciente a caer en supresión, este se determinó por semanas, acudieron al hospital con datos de abstinencia con ingesta desde una semana hasta 5 años de forma diaria (14%). La mayoría de pacientes con ingesta durante 12 semanas, suspendiendo bruscamente, lo que los llevó a síndrome de supresión etílica. Se introdujeron los datos al programa SPSS, para determinar correlación del tiempo de ingesta y a gravedad de la supresión, por el cuadrado de Pearson, sin embargo, por este método, no se encontró correlación alguna.

Se evaluó el tipo de bebida, de las cuales se encontraron 6 tipos de bebidas entre los pacientes que ingresan a urgencias del hospital “Dr Enrique Cabrera”: de los fermentados cerveza y vino, desconociéndose el tipo de vino. De los destilados alcohol de caña, mezcal, tequila y alcohol del 96. Con frecuencia 7.8%, 1.6%, 71.9%, 7.8%, 3.1% y 7.8%, respectivamente. (Gráfica 3)

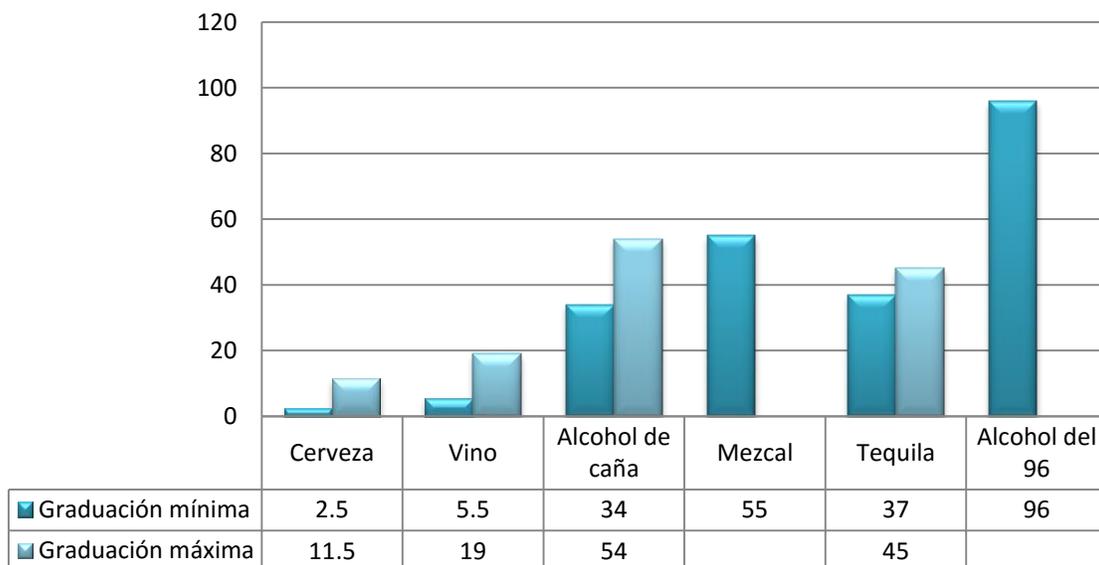
## Principal tipo de bebida alcohólica



**Gráfica 3. Principales bebidas etílicas que consumen los pacientes**

De estas, la principal bebida con alta graduación es el alcohol puro con 96%, seguido del mezcal y el alcohol de caña, con un 55 y 54% de graduación, esta última, siendo la bebida de mayor frecuencia. (Gráfica 4)

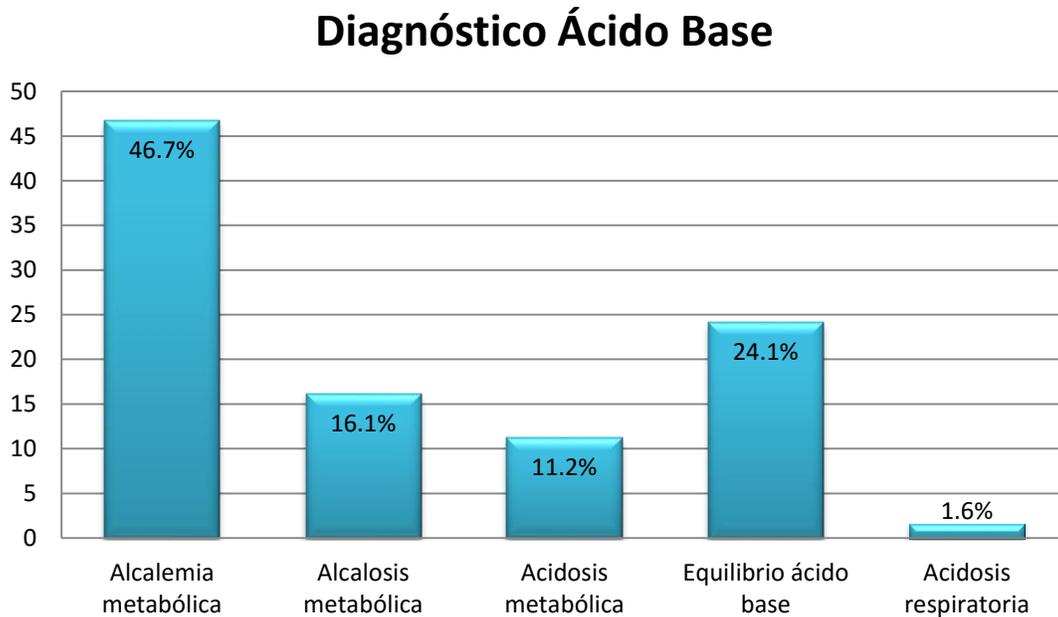
## Grado de alcohol de las bebidas etílicas



**Gráfica 4. Porcentaje de alcohol en las bebidas de principal consumo**

Se analizó la gasometría, indistinta de ser arterial o venosa, ya que la finalidad del análisis es determinar el equilibrio metabólico. Inicialmente se determinó el diagnóstico puramente gasométrico, donde se encontraron resultados interesantes, donde el 46.7% se encontró con alcalemia metabólica, seguido de gasometría en equilibrio ácido base 24.1%, alcalosis metabólica con 16.1%, únicamente el 11.2% con acidosis metabólica, que es lo esperado en este tipo de pacientes. (Gráfica 5)

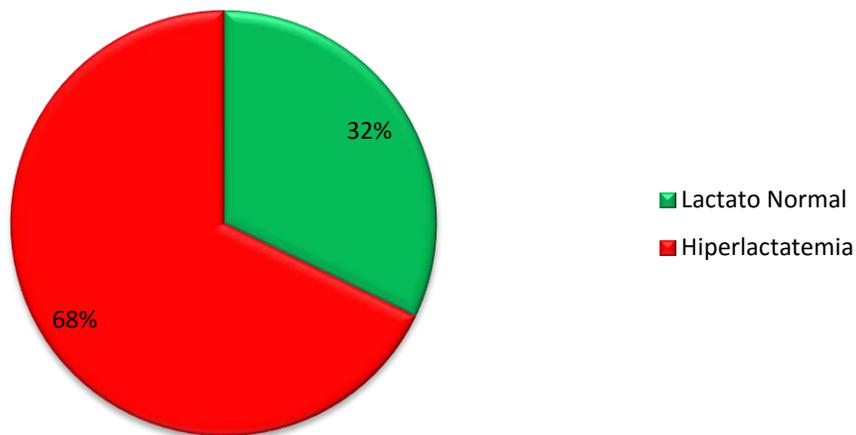
**Gráfica 5. Diagnóstico ácido base en pacientes con Síndrome de Supresión Etilica**



Se evaluó el comportamiento del lactato en la gasometría, únicamente en síndrome de supresión etílica, ya que en cetoacidosis alcohólica el 100% cursó con acidosis metabólica severa y con hiperlactatemia, partiendo de la definición común de lactato donde mayor de 2mmol es patológico, siendo el 32% con lactato normal indistinto del diagnóstico ácido base. Y el 68% con lactato mayor de 2. (Gráfica 6), se analizó el comportamiento como hiperlactatemia a los lactatos menores de 3.9 y se definió como hiperlactatemia severa a los mayores de 4, donde se encontró el 32% menor de 2mmol, el 29% con hiperlactatemia y el 39% hiperlactatemia severa. (Gráfica 7), Así mismo se evaluó en 5 grupos el lactato, menor de 1.9, de 2.0 a 5.0, 5.1 a 8.9, de 9.0 a 12.9 y mayor de 13. Con porcentaje de 32.2 %, 35.4%, 8.0%, 16.1 % y 8.0 %, respectivamente (Gráfica 8)

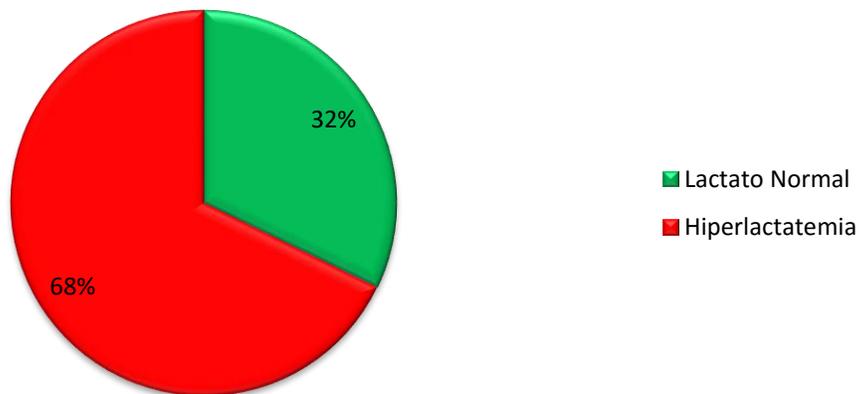
**Gráfica 6. Determinación de lactato según literatura mayor de 2mmo considerada como patológica**

### Lactato Gasométrico total

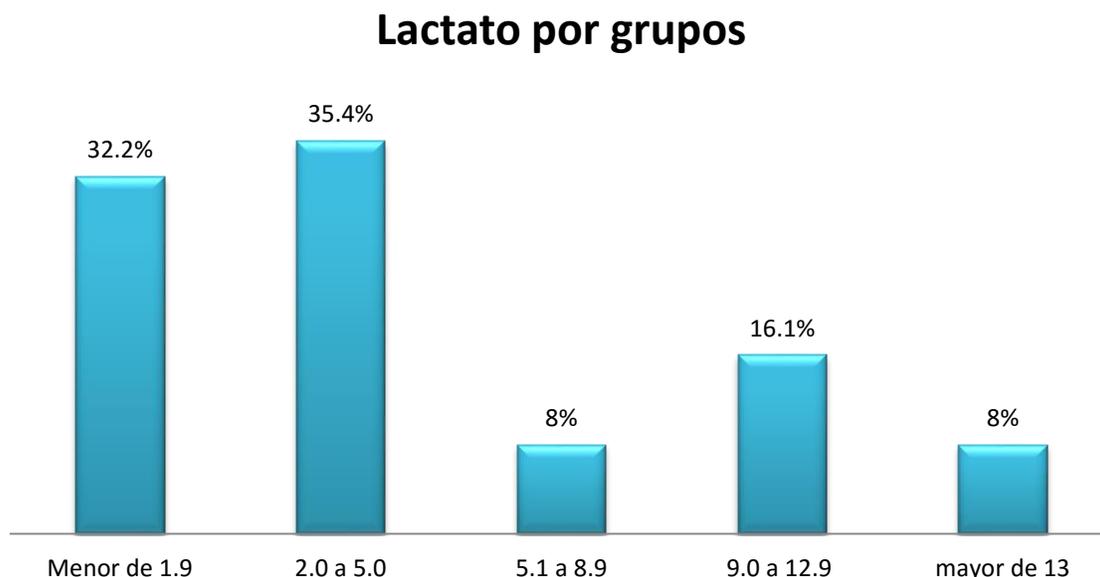


**Gráfica 7. Lactato determinado como hiperlactatemia e hiperlactatemia severa**

### Lactato Gasométrico total



**Gráfica 8. Lactato por grupos según cifras en milimoles**



Se agrupó el diagnóstico ácido base asociado, lactato normal (Determinado como menor de 1.9mmo), hiperlactatemia (Lactato de 2.0 a 3.9 mmo) e hiperlactatemia severa (Mayor de 4.0mmo). Encontrándose mayor asociación de alcalemia metabólica más hiperlactatemia severa con un 19.3%, seguido de alcalemia metabólica con lactato normal con 17.7%, alcalosis metabólica con predominio de hiperlactatemia 8%, acidosis metabólica asociado a hiperlactatemia severa en un 9.6%. Y equilibrio ácido base más hiperlactatemia (Gráfica 9).

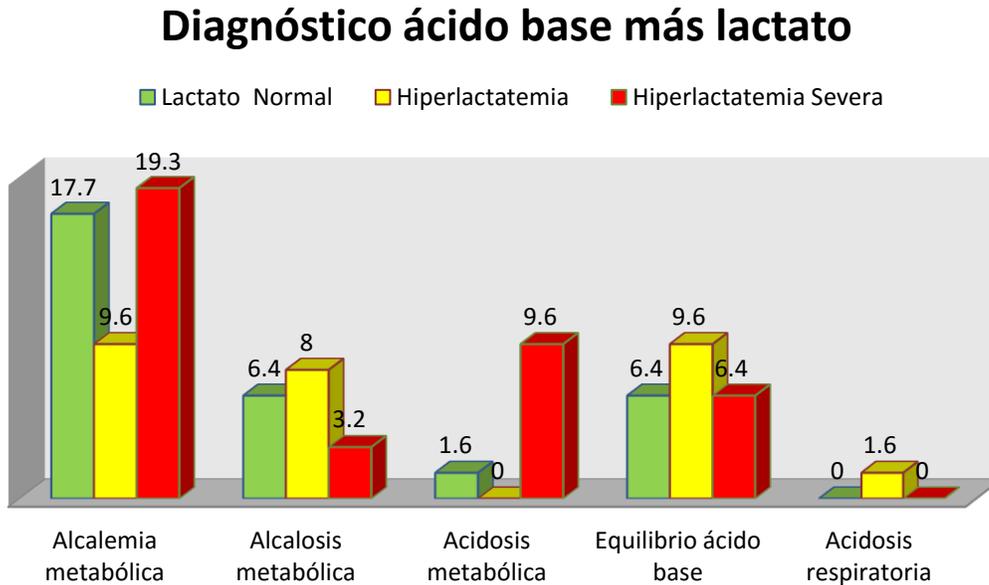
Se realizó cuadrado de Pearson (-0.075, Sig. 0.786) para determinar asociación entre hiperlactatemia y severidad del cuadro de supresión etílica sin encontrarse correlación entre estas dos variables.

Se revisó el tipo de bebida asociada a hiperlactatemia, por cuadrado de Pearson (Sig .929, Pearson .170) no se encontró correlación alguna, sin embargo al realizar el análisis se determinó que los pacientes con ingesta de cerveza, el 80% apenas alcanzó lactato de 2.3 y un paciente alcanzó lactato de 4.3. El 100% con ingesta de vino, tuvo hiperlactatemia severa, sin embargo se desconoce el tipo de bebida y procedencia, así como calidad de la misma. El 34% de los pacientes con ingesta de alcohol de caña se encontró con lactato dentro de parámetros normales, y el resto con hiperlactatemia, de los cuales el 60% con lactato mayor de 4.0 (Gráfica 10). Pacientes con ingesta de mezcal y tequila la mitad, aproximadamente, presentaron lactato dentro de parámetros normales, y el 100% que ingirieron alcohol del 96, con hiperlactatemia. (Gráfica 11)

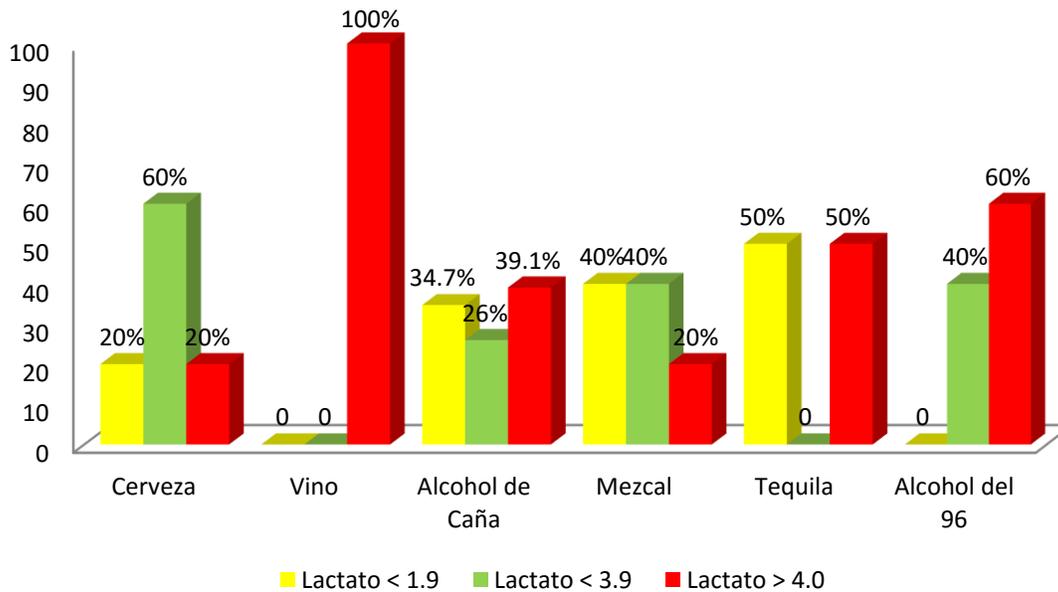
Por último, se determinó el destino del paciente, el 93.8% de los pacientes se egresó de alta por mejoría, tres defunciones, los cuales una con alcalosis metabólica, una con acidosis metabólica moderada con acidosis metabólica severa y una cetoacidosis

alcohólica con acidosis metabólica severa con lactato mayor de 15 y un alta voluntaria. (Gráfica 12)

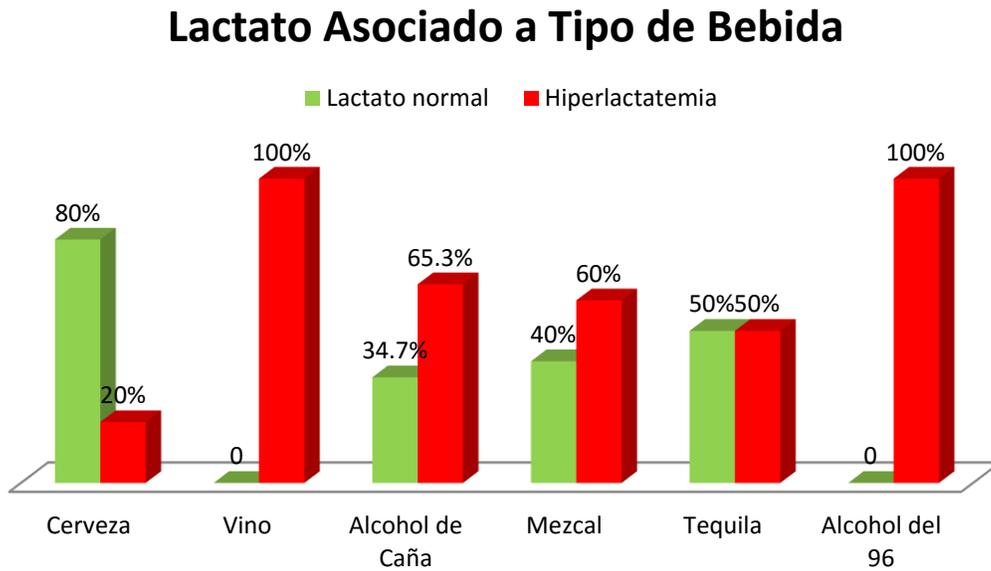
**Gráfica 9. Diagnóstico ácido base asociado a lactato normal, hiperlactatemia e hiperlactatemia severa.**



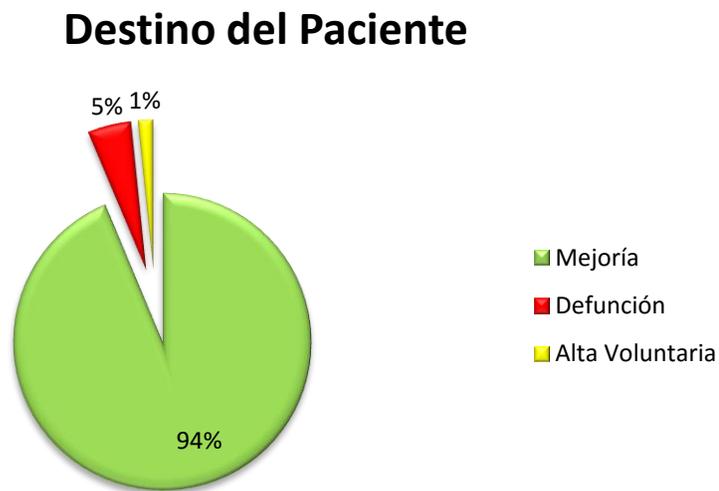
**Gráfica 10. Tipo de bebida asociada a severidad de lactato.**



**Gráfica 11. Tipo de Bebida Alcohólica asociada a Lactato normal e hiperlactatemia**



**Gráfica 12. Egreso de pacientes posterior a la hospitalización en piso de Medicina Interna**



## 12. DISCUSIÓN

Los factores de riesgo para desarrollar enfermedad hepática se encuentran bien estudiados y establecidos; como son la cantidad y duración de la ingesta de alcohol, los cuales, son los factores más importantes para desarrollar enfermedad hepática alcohólica. El tipo de bebida y los patrones de consumo son factores que están menos claros.<sup>23</sup>

En esta investigación no se estudia la cantidad de alcohol, ya que esto se encuentra bien establecido para las hepatopatías crónicas, sin embargo, para la problemática en agudo no se encuentra determinado, como bien comenta la literatura, el tipo de bebida, la calidad de esta y su graduación, la duración de la ingesta u otros factores metabólicos, como el lactato, participan a modo de factor de riesgo para la gravedad en pacientes con patología aguda del alcohol. Por lo que llama la atención los resultados obtenidos de este estudio. Los cuales principalmente se resumen en cuatro puntos:

El primero de ellos es la gravedad de la supresión etílica que se atiende en el Hospital General Enrique Cabrera, donde el 42% son moderadas y el 47% graves. Por lo tanto los resultados obtenidos son de pacientes que ameritan ingresarse a sala de Emergencias por la severidad de su padecimiento. De los cuales no se encontró relación alguna entre la severidad del padecimiento con el tipo de bebida ingerida, ni el tiempo de ingesta desde el inicio del alcoholismo, así como del evento actual, ni del grado de lactato en sangre.

Como segundo punto las principales bebidas que ingiere la población que es tratada en este hospital se dividen básicamente en seis y el 68% se asoció a hiperlactatemia. Dentro de las fermentadas; como la cerveza se puede determinar la calidad y el grado de alcohol, ya que la mayoría son de empresas comerciales con origen y envasado bien conocidas, de los pacientes que llegaron a urgencias por supresión etílica por esta bebida, apenas elevaron el lactato a 2.3 o hiperlactatemia leve. No así, las bebidas por "Vino" donde se desconoce la calidad, procedencia y graduación, el único paciente que llegó con ingesta de este tipo, presentó cetoacidosis alcohólica severa con hiperlactatemia mayor de 15 y además fue causa de deceso de este paciente, probablemente algún tipo de bebida adulterada y de baja calidad. Dentro de las destiladas la de mayor consumo es el alcohol de caña con un importante porcentaje, seguido del mezcal, tequila y alcohol del 96. De este último el 100% asociado a hiperlactatemia. De la bebida de alcohol de caña predomina la marca "Tonaya", se desconoce la calidad de esta bebida y del resto de bebidas de este tipo, aproximadamente el 65% se asoció a hiperlactatemia. Llama la atención que el mezcal y tequila presentan aproximadamente la misma graduación que el alcohol de caña, sin embargo la asociación con hiperlactatemia fue menor, y por cuadrado de Pearson no se encontró relación entre lactato y grado de alcohol. Sin embargo, como ya se comentó el 100% de síndrome de supresión aguda por Alcohol del 96, presenta hiperlactatemia severa. Dejando como sospecha que la

---

<sup>23</sup> Hepatitis Alcohólica. Higuera-de la Tijera MF et al. Rev Med Hosp Gen Mex 2009; 72 (4): 215-221

hiperlactatemia se asocia a la ingesta de bebidas de baja calidad y en segundo lugar, probablemente, al grado de alcohol de la bebida.

En tercer punto y como hallazgo no premeditado, es el diagnóstico gasométrico. Según la literatura, se describe que en las intoxicaciones agudas con niveles altos de alcoholemia (mayor de 200mg por ciento), se produce un bloqueo en el hígado para la utilización de lactato producido en otros tejidos, generando una hiperlactacidemia, lo que puede llevar a una descompensación metabólica de tipo acidótico.<sup>24 25 26</sup> Los resultados obtenidos fueron principalmente alcalemia y alcalosis metabólica, posteriormente equilibrio ácido base. Esto podría justificarse, siendo el alcohol un inhibidor de la hormona antidiurética, presentar pérdidas de hidrogeniones por orina, así como por pérdidas gastrointestinales, siendo ambas etiologías de alcalosis metabólica.<sup>27</sup> Sin embargo, con las cifras de lactato elevadas se esperaría acidosis láctica. Por lo tanto se encontró diagnóstico contradictorio a lo que se esperaría por las cifras de lactato y por lo que dice la literatura que es esperado según la fisiopatología.

Por último, hasta el momento y en múltiples estudios, el lactato es un parámetro asociado a mortalidad, el cual se incrementa cuando es mayor de 2.0. En este estudio se encontraron cifras mayores de 2.0 en el 68% de los pacientes. Y el 94% de estos se egresaron a casa por mejoría, a pesar de cifras alarmantes de lactato.

---

<sup>24</sup> Repetto M. "Toxicología del Alcohol Etílico" En: "Toxicología Avanzada" Tercera edición. Madrid. Editorial Díaz de Santos. 1997;425 – 475

<sup>25</sup> Téllez J. Toxicología del Alcohol etílico. En: Guías académicas de Toxicología. Departamento de Toxicología, Universidad Nacional de Colombia. 2004

<sup>26</sup> Klaassen C, Amdur M, Dull J. Casarett and Doull's. "Toxicology the Basic Science of Poisons". 5th ed. International Edition. Mac-Graw. 1994;487-527

<sup>27</sup> N Shah, C Shaw, LG Forni. Metabolic alkalosis in the Intensive Care Unit. Review. Neth J Crit Care, Volume 12. No 3. June 2008

### **13. CONCLUSION**

La literatura refiere que la hiperlactatemia severa se relaciona principalmente con la ingesta de metanol, el etilenglicol, dietilenglicol, no así por la ingesta de bebidas etílicas comerciales y aceptadas por la sociedad. La mortalidad en otras patologías se asocia con cifras mayores de 2.0, sin embargo, como se determinó en este estudio, se encontró elevación de lactato a cifras casi incompatibles con la vida y estos pacientes se egresaron por mejoría. Así mismo, se determinó el diagnóstico de Alcalosis y Alcalemia metabólica, lo contrario a lo reportado en la literatura. Por lo que se propone realizar estudios posteriores y prospectivos, para determinar la etiología del diagnóstico gasométrico en pacientes con síndrome de supresión etílica, y analizar estrechamente el comportamiento del lactato en pacientes con ingesta etílica con bebidas comerciales y típicas de baja calidad.

## 14. BIBLIOGRAFIA

- 1 Aurelio Mendoza Medellín El origen de la acidez en la glucólisis anaerobia.. REB 27(4): 111-118, 2008
- 2 El lactato en el paciente crítico. Artículo de revisión. Acta Colombiana de Cuidado Intensivo 2013; 13 (3): 169-179.
3. Jeffrey A. Kraut, Nicolaos E. Madias Lactic Acidosis.. The New England Journal of Medicine. 2014;371:2309-19
4. Daniel De Backer Lactic Acidosis.. Intensive Care Med (2003) 29:699–702
5. El lactato en el paciente crítico. Artículo de revisión. Acta Colombiana de Cuidado Intensivo 2013; 13 (3): 169-179.
6. Iles RA y Poole-Wilson PA (1990) Ischaemia, hipoxia and reperfusion. En: The Metabolic and Molecular Basis of Acquired Disease. Editores: Cohen RD, Lewis B, Alberti KG y Denman AM. Baillière Tindall, London, U. K. p.322-341.
7. Böning D, Beneke R y Maassen N (2005) Lactic acid still remains the real cause of exercise-induced metabolic acidosis. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 289: R902-R903
8. Lamboeuf Y, De Saint Blanguat G. Mucosal alcohol dehydrogenase- G and aldehyde dehydrogenase-mediated ethanol oxidation in the digestive tract of the rat. Biochem Pharmacol 1987; 30: 542-545
9. Julklínén RJK, Di Padova C. First pass metabolism of ethanol: A gastrointestinal barrier against the systemic toxicity of ethanol. Life Sciences 1985; 37: 567-573.
10. Lieber CS. Alcohol and the liver: 1994 Update. Gastroenterology 1994; 106: 1085-1105.
11. Lieber CS, Di Carli LIVI. Hepatotoxicity of ethanol. J Hepatol 1991; 12: 394-401.
12. Ruiz CHR. Radicales libres en Gastroenterología. Rev Gastroenterol Perú 1996; 16: 29-135.
13. Zintzaras E, Stewfanidis I, Santos M, Vidal F. Do alcohol metabolizing enzyme gene polymorphisms increase the risk of alcoholism and alcoholic liver disease? *Hepatology* 2006;43: 352-61.
14. American Psychiatric Association. *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. DSM-IV.4th ed. Washington: APA 2001.
15. Kenna GA, Mcgeary JE, Swift RM. *Pharmacotherapy, pharmacogenomics, and the future of alcohol dependence treatment*. Am J Health-Syst Pharm. 2004; 61: 2272-9.
16. Basavarajappa BS, Hungund BL. *Neuromodulatory role of the endocannabinoid signaling system in alcoholism: an overview*. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2002; 66: 287-99.
17. Valentin RJ, Aston-Jones GS. Physiological and anatomical determinants of locus coeruleus discharge. En: Bloom FE, Kupfer DJ. *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven Press; 373-85.
18. Oviedo H.C., Arboleda P.L., Fisiopatología y tratamiento del síndrome de abstinencia. Universitas Médica 2006 vol. 47 n° 2
19. Joseph P Reoux, MD, Kristin Miller, Pharm MD Routine Hospital Alcohol Detoxification Practice Compared to Symptom Triggered Management with an Objective Withdrawal Scale (CIWA-Ar). The American Journal on Addictions 9: 135-144, 2000.

20. McGuire LC, Cruickshank AM, Munro PT. Alcoholic ketoacidosis. *Emerg Med J* 2006; 23: 417-20.
21. Elisaf M, Merkouropoulos M, Tsianos EV, Siamopoulos KC. Acid-base and electrolyte abnormalities in alcoholic patients. *Miner Electrolyte Metab* 1994; 20 (5): 274-81
22. Encuesta Nacional de Adicciones 2011. Reporte de Alcohol. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz / Secretaría de Salud. Primera Edición 2012.
23. Hepatitis Alcohólica. Higuera-de la Tijera MF et al. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2009; 72 (4): 215-221
24. Repetto M. "Toxicología del Alcohol Etílico" En: "Toxicología Avanzada" Tercera edición. Madrid. Editorial Díaz de Santos. 1997;425 – 475
25. Téllez J. Toxicología del Alcohol etílico. En: Guías académicas de Toxicología. Departamento de Toxicología, Universidad Nacional de Colombia. 2004
26. Klaassen C, Amdur M, Dull J. Casarett and Doull's. "Toxicology the Basic Science of Poisons". 5th ed. International Edition. Mac-Graw. 1994;487-527
27. N Shah, C Shaw, LG Forni. Metabolic alkalosis in the Intensive Care Unit. Review. *Neth J Crit Care*, Volume 12. No 3. June 2008

## 15. ANEXOS

### CUESTIONARIO

NOMBRE: \_\_\_\_\_ EDAD: \_\_\_\_\_  
SEXO: \_\_\_\_\_ NHC: \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_\_

1. Etilismo desde: \_\_\_\_\_ ( Edad)
2. Actualmente con ingesta desde: \_\_\_\_\_ (Tiempo de ingesta)
3. Diagnóstico: \_\_\_\_\_
4. Escala de CIWAR: \_\_\_\_\_
5. Gravedad de cetoacidosis alcohólica: \_\_\_\_\_
6. Tipo de bebida ingerida: \_\_\_\_\_  
(Especificar nombre)
7. Cetonas en orina: \_\_\_\_\_
8. Glucosa en sangre: \_\_\_\_\_

	1 Gasometría. Hora: _____	2 Gasometría. Hora: _____	3 Gasometría Hora: _____
pH			
pCO <sub>2</sub>			
O <sub>2</sub>			
Lactato			
HCO <sub>3</sub>			

No. de soluciones entre 1 gasometría y otra:  
1ra Gasometría a 2da Gasometría: \_\_\_\_\_  
2da Gasometría a 3er Gasometría: \_\_\_\_\_