

EFECTOS METABOLICOS DEL ETANOL. ALCOHOL EN LA GESTACION Y SUS CONSECUENCIAS EN LAS RELACIONES FETO/MADRE

Emilio Herrera*, Xavier Testar+, Miguel Llobera+ y Antonio Zorzano+
*Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad de Alcalá de Henares y Hospital Ramón y Cajal de Madrid,
y +Departamento de Bioquímica y Fisiología, Facultad de Biología, Universidad de Barcelona

Introducción

El alcoholismo se ha considerado por muchos años un problema social y psicológico. Ahora, sin embargo, ha pasado a ser un problema principal de salud pública, ya que la toxicidad del etanol está ampliamente reconocida. De hecho, hasta un 75 % de los fallecimientos por alcoholismo se producen por cirrosis hepática (1), siendo ésta la quinta causa de mortalidad, y un 33 % de los niños de madres alcohólicas presentan retraso en crecimiento pre y postnatal y anormalidades psicomotoras (2).

El consumo de alcohol en España se encuentra entre los más altos del mundo (3), habiéndose demostrado recientemente que alrededor del 7 % de la población de adultos consume cantidades excesivas de alcohol.

La respuesta al alcohol es muy variable de unos individuos a otros, pero siempre es dependiente de la dosis y su concentración en sangre, yendo sus efectos desde la euforia y desinhibición hasta el coma y la muerte. Una parte de estos efectos se produce por su acción directa sobre las membranas celulares, pero la mayoría de ellos se producen como consecuencia de los productos de su metabolismo.

Metabolismo del etanol

Tras su ingestión, el etanol se absorbe rápidamente por el tracto gastrointestinal debido a sus características fisicoquímicas de ser liposoluble, de bajo peso molecular y no-electrolito. Una pequeña proporción (del 2 al 10 %) del alcohol es directamente eliminado por orina, aire expirado y sudor (4), pero la mayor parte es oxidado en el organismo.

El acetaldehído es el producto de la oxidación del etanol, y es la alcohol deshidrogenasa (ADH) la principal enzima que cataliza esta transformación (5). Aunque esta enzima se ha detectado en diversos tejidos, tanto en el hombre (6) como en la rata (7, 8), siempre se ha observado que el hígado

mayor actividad de ADH, por lo que este órgano es el principal responsable de la capacidad oxidativa de alcohol del organismo. Es una enzima citosólica, dependiente de NAD^+ , siendo sus productos el acetaldehído y el $NADH$ (Figura 1), los cuales son responsables de gran parte de los efectos tóxicos del alcohol y de la respuesta metabólica del organismo al mismo. La enzima es citosólica y dimérica, que en hígado humano aparece formada por tres subunidades (α , β y γ), conociéndose tres locus genéticos (ADH_1 , ADH_2 y ADH_3) que presentan un considerable polimorfismo (2, 9, 10). En la mayoría de los individuos la ADH hepática tiene un pH óptimo de 10,5, pero en aproximadamente un 10 % de la población se presenta una forma «atípica», con pH óptimo de 8,8 (11). En el hígado de rata, nosotros hemos observado (12) que las características cinéticas de la ADH difieren de las de humano, y, de hecho, como se observa en la Figura 2, tanto a pH 7,4 como a pH 10,5, la actividad de la enzima es considerablemente inferior en la rata que en el hombre. La respuesta de la enzima a inhibidores también difiere entre las dos especies (12), y en la misma Figura 2 vemos cómo la inhibición producida por el pirazol es considerablemente inferior en la ADH de hombre que en la de rata, cuando ambas son estudiadas al pH óptimo para la enzima.

Se conocen otras dos vías adicionales para la oxidación del etanol, las cuales son minoritarias con relación a la de ADH. Una de ellas es la catalizada por una catalasa, que utiliza peróxido de hidrógeno como agente oxidante (13), y la otra es un sistema enzimático microsomal (MEOS), que utiliza $NADPH$ y oxígeno molecular (14) (Figura 1).

Independientemente de la importancia comparativa de estas vías, en todas ellas el acetaldehído es siempre el producto inmediato de la oxidación del etanol, el cual es oxidado a acetato por acción de la alcohol deshidrogenasa (ALDH) (Figura 1). Realmente, tras la ingestión de etanol en cantidades altas, se observa que aumentan los niveles de acetaldehído en sangre,

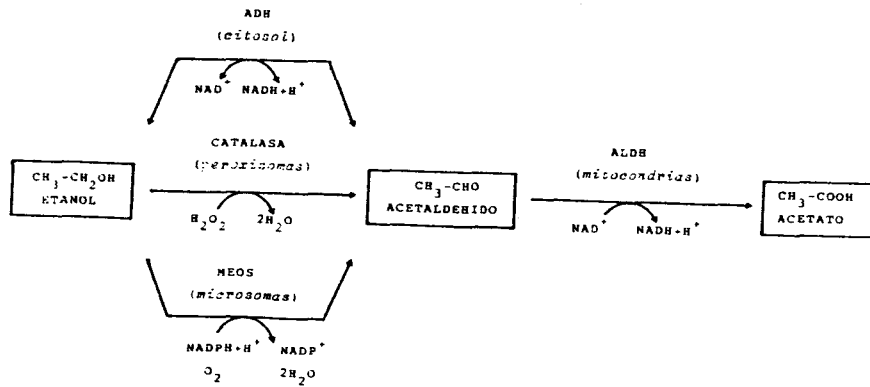


Figura 1. Esquema de las reacciones por las que se metaboliza el etanol en el organismo.

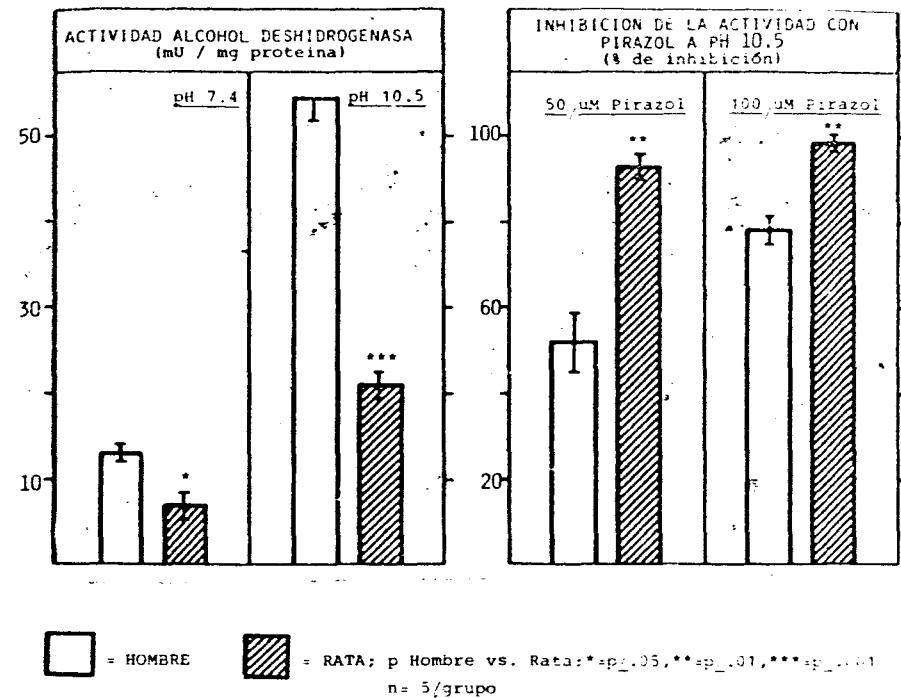


Figura 2. Actividades de alcohol deshidrogenasa en hígado humano y de rata, medidas a 25 °C y 16.7 mM etanol. Otros detalles metodológicos han sido previamente descritos (referencia 12)

siguiendo una cinética que es paralela a la del propio etanol (Figura 3). La ALDH es también dependiente de NAD^+ , pero se diferencia de la ADH en que se encuentra prácticamente en todos los órganos donde se ha buscado (16) y en que se localiza tanto en microsomas como en mitocondrias y citosol (17). De hecho, la isoenzima de ALDH de más baja K_m , es decir, la de mayor afinidad para el sustrato, se encuentra en las mitocondrias (17, 18). Así pues, el acetaldehído formado en el hígado por la oxidación del etanol en citosol, difunde al interior de las mitocondrias donde por acción de la ALDH es oxidado a acetato, que sale de nuevo al citosol.

Al igual que ocurría con la ADH, también existen diferencias en las características cinéticas de la ALDH entre el hombre y la rata. Así, como vemos en la Figura 4, a pH de 7,4, la actividad de la isoenzima de baja K_m es inferior en el hígado de rata que en el de hombre, mientras que ocurre lo opuesto para el caso de la isoenzima de alta K_m . Una relación similar ocurre cuando estas actividades se determinan a pH 8,8, que es óptimo para la enzima, aunque en este caso las diferencias de actividad encontradas entre el

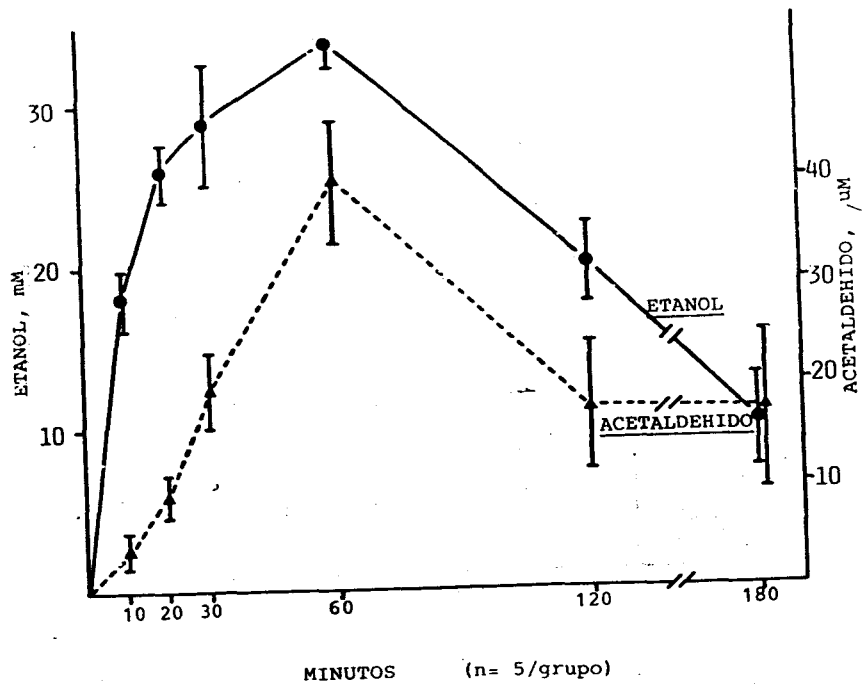


Figura 3. Niveles de etanol y acetaldehído en sangre tras la administración oral de 3 g de etanol/kg de peso corporal en la rata. Los detalles experimentales y el método para las determinaciones han sido descritos (referencia 15).

Nombre y la rata para el caso de la isoenzima de baja Km no son significativas. Es obvio enfatizar que estas diferencias inter-especies existentes en las características cinéticas de las dos enzimas que participan en el metabolismo del etanol hay que tenerlas en cuenta a la hora de extrapolar resultados experimentales de la rata al hombre.

Debido a la impermeabilidad de la membrana mitocondrial al NADH, los equivalentes reducidos formados en la reacción de la ADH son transferidos en su mayor parte del citosol al interior de la mitocondria mediante un sistema de lanzaderas, tales como las formadas por el ciclo de malato-aspartato o por el ciclo del α -glicerolfosfato. Por este sistema el NADH se reoxida en el citosol mediante una deshidrogenasa, con lo que el sustrato de ésta se reduce y atraviesa la membrana mitocondrial. Dentro de la mitocondria, el sustrato reducido se reoxida por deshidrogenasas intramitocondriales, con la formación de NADH. El sustrato reoxidado vuelve a salir al citosol, estableciéndose un ciclo (Figura 5) cuyo balance es la internalización a la mitocondria del potencial reductor en forma de NADH, derivado de la oxidación del etanol

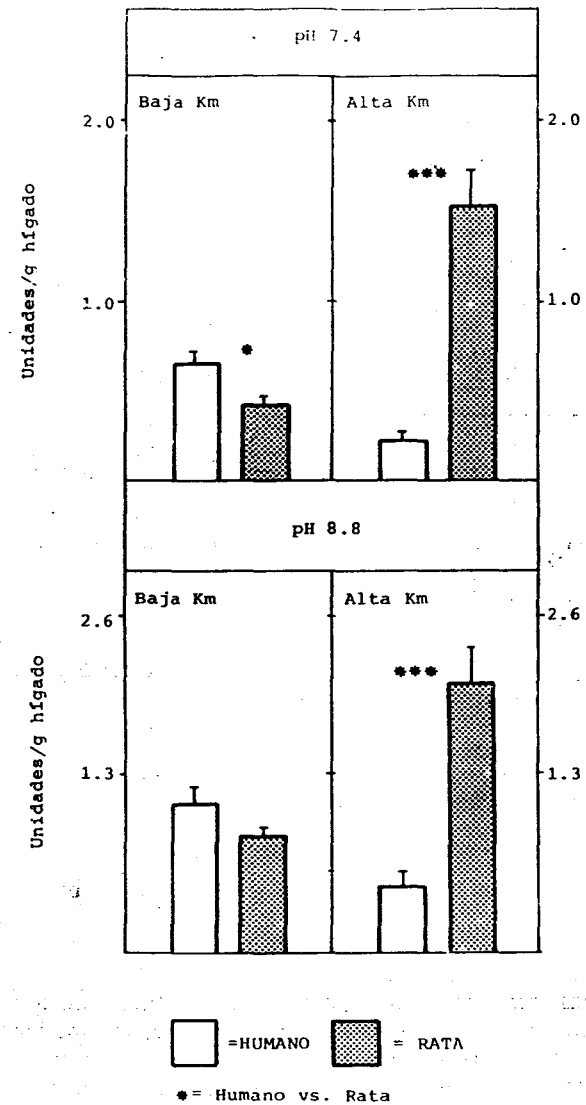


Figura 4. Actividades de acetaldehído deshidrogenasa de baja y alta Km. en hígado humano y de rata. Datos obtenidos de la referencia 19.

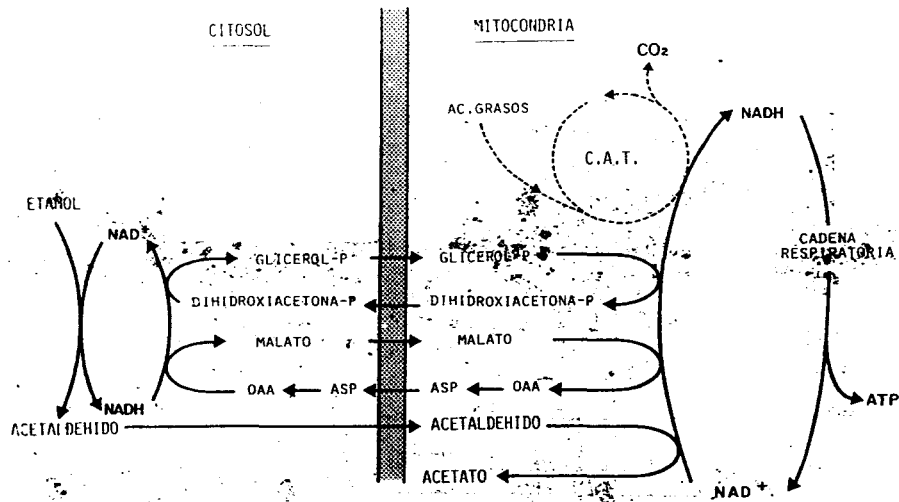


Figura 5. Metabolismo del etanol en hígado, ejemplo de sus repercusiones metabólicas en cuanto a las lanzaderas de intercambio intra- y extra-mitocondrial de potencial redox. Los sustratos oxidados son reducidos en el citosol por acción del NADH formado en la oxidación del etanol. Los productos formados en estas reacciones son transportados al interior de las mitocondrias, donde por acción de las correspondientes deshidrogenasas son oxidados. Por estas vías, llega a aprovecharse dentro de las mitocondrias el potencial reductor derivado de la oxidación extramitocondrial del etanol. A ese potencial, en forma de NADH, se une el producido por la oxidación intramitocondrial del acetaldehído. Este exceso de NADH da lugar a una inhibición de la actividad de otras vías fisiológicas de aporte intramitocondrial de dicho potencial, tales como la oxidación de los ácidos grasos o el ciclo de los ácidos tricarboxílicos (C.A.T.). OAA= Oxaloacetato, ASP= Aspartato.

por la ADH. En la oxidación mitocondrial del acetaldehído también se forma NADH, que junto con el formado en dicho ciclo de las lanzaderas (Figura 5), es utilizado directamente para su oxidación por la cadena respiratoria, que al acoplarse con la fosforilación facilita la formación de ATP. Este conjunto de reacciones y sistemas enzimáticos pone claramente de manifiesto que tras la metabolización de etanol se produce en la célula un inmediato incremento en las disponibilidades de potencial reductor para ser oxidado por la cadena respiratoria, que junto al aporte energético conlleva una reducción del consumo endógeno de los sustratos fisiológicos que normalmente están siendo utilizados por la célula. Ello tiene consecuencias adversas para el metabolismo celular, como iremos comentando posteriormente.

Alcohol en la gestación

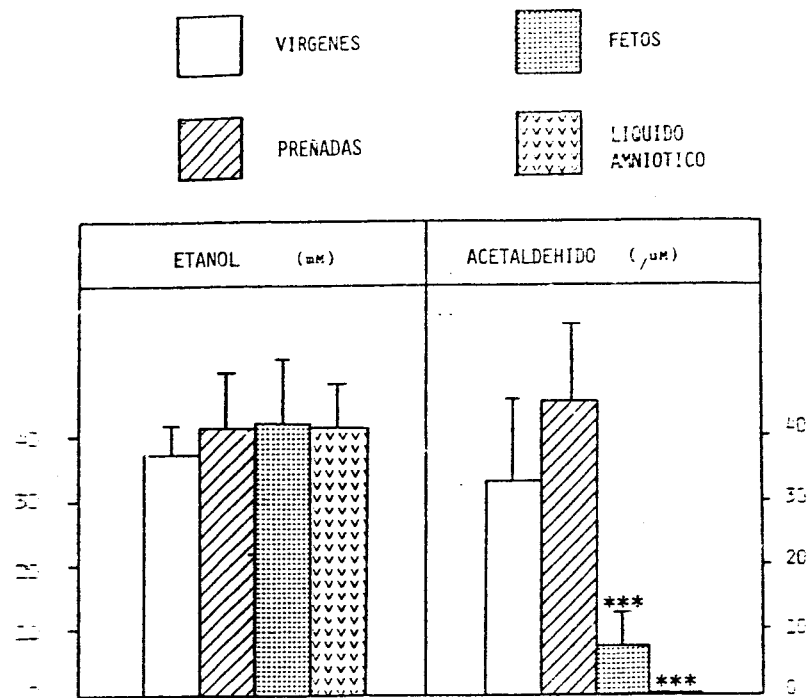
Los efectos teratogénicos del alcohol son conocidos desde muy antiguo y,

de hecho, la mitología griega ya atribuía las deformaciones de Hefesto a que había sido concebido por su madre, Giove, en estado de embriaguez. En la Biblia hay citas de los efectos negativos sobre el feto del alcohol que pueda ingerir la madre (Jueces 13:3-4), y los filósofos griegos eran conscientes de este fenómeno (para revisión sobre el tema ver referencia 20). Desde entonces se vienen sucediendo citas bibliográficas, y a mediados del siglo XVIII se reconoció en Inglaterra la denominada «epidemia de la ginebra», cuando se observó el aumento del número de niños con patología inespecífica coincidente con la supresión de las restricciones en la destilación y venta de la ginebra. De todas las maneras, hasta las publicaciones de Jones y Smith en 1973 (21, 22) no han ganado un reconocimiento general los potenciales efectos teratogénicos del alcohol. Desde estos estudios se han sucedido cientos de publicaciones de aspectos básicos y clínicos sobre el tema, que han terminado por perfilar las características específicas del denominado «síndrome del alcohol fetal» (FAS), las cuales han sido definidas de forma muy precisa por la American Medical Association (23).

El cuadro clínico de este síndrome y las alteraciones morfológicas, neuronales y bioquímicas que presentan los descendientes de madres que han ingerido alcohol durante la gestación serán desarrollados en el capítulo siguiente, por lo que aquí vamos a circunscribirnos a los cambios que tienen lugar en la madre y en las relaciones materno-fetales durante la etapa gestacional. Por razones éticas obvias, la mayoría de los estudios realizados sobre el tema se han llevado a cabo en animales experimentales, aunque para ello hay que tener en cuenta las limitaciones comentadas arriba por las diferencias inter-especies en la metabolización del etanol (y consecuentemente, en sus efectos metabólicos), que permiten realizar extrapolaciones al hombre. Ello está ratificado por estudios en fetos humanos, de los que comentaremos algunos, y en los cuales se observan resultados comparables a los obtenidos en diseños experimentales.

Metabolismo del etanol en la gestación

Los niveles de etanol y acetaldehído en sangre tras la administración de distintas dosis de etanol a ratas gestantes no se diferencian de los observados en ratas vírgenes controles (15, 24), cuando esas cantidades son ajustadas por Kg de peso corporal (Figura 6). Estos resultados permiten sugerir que durante la gestación no se modifica la capacidad de la madre para metabolizar el etanol y, de hecho, las actividades de ADH y ALDH en hígado de ratas preñadas no difieren de las de controles (24). Como puede también observarse en la Figura 6, tras la administración oral de etanol a ratas preñadas, las concentraciones de etanol en sangre fetal y en líquido amniótico alcanzan los mismos valores que en sangre materna. De acuerdo con esta observación, en tratamientos crónicos con etanol durante la gestación en la rata se ha descrito que tampoco se aprecian diferencias en los niveles de etanol en sangre materna y en fetal, aunque los valores en líquido amniótico llegan a superar a los de aquellos (25). Estos resultados ponen de manifiesto que el etanol cruza libremente la placenta, lo cual ha sido también demostrado en experimentos



* = P VERSUS MADRES

Figura 6. Etanol y acetaldehído en sangre de ratas vírgenes y preñadas de 21 días, y en sangre fetal y líquido amniótico, a las 3 horas de la administración oral de 4 g de etanol/kg de peso corporal. Detalles experimentales y metodológicos como se indica en la referencia 15.

directos (26), distribuyéndose con el agua en los distintos compartimientos fetales. A diferencia del etanol, el acetaldehído presenta niveles mucho más bajos en la sangre fetal y líquido amniótico que en la sangre materna tras la ingestión de etanol (Figura 6), y esto también ocurre en tratamientos crónicos (25). Ello se debe a que la actividad de las enzimas que metabolizan el etanol, ADH y ALDH, es baja en el hígado fetal. Este resultado se ha demostrado tanto en la rata (27) como en el hombre (28), y realmente en hígado perfundido de feto humano se ha observado una incapacidad para metabolizar etanol (29). A estos datos cabe añadir que la placenta no presenta actividad ADH pero sí ALDH (30), por lo que además de que el feto no produce acetaldehído a partir del etanol que le llega, la mayor parte del acetaldehído de la madre no es asequible al feto por ser oxidado en la propia placenta. Al respecto cabe también indicar que las concentraciones circulantes de acetaldehído son siempre muy bajas, aunque se ingieran grandes cantidades de

etanol (Figuras 3 y 6), por lo que las posibilidades de que ese acetaldehído llegue al feto son realmente escasas.

Los datos comentados hasta ahora permiten proponer que los efectos negativos del etanol que ingiere la madre sobre el feto se producen como consecuencia de alguna o las tres siguientes posibilidades: 1) Efectos inespecíficos del etanol sobre el feto, 2) Efectos directos sobre la placenta y su funcionalidad, y/o 3) Secundariamente a las alteraciones metabólicas que produce sobre la madre, las cuales repercuten sobre la disponibilidad de nutrientes en el feto.

La primera posibilidad ha sido comentada por los trabajos de Lucchi y col. (31), que demuestran cambios permanentes en la descendencia de ratas preñadas tratadas con una dosis única de etanol en una fase precoz de la embriogénesis (día 4 de gestación), y por experimentos realizados en cultivos de embriones de rata expuestos *in vitro* al etanol, en los que se manifiesta un retraso en su crecimiento (32). Ello demuestra que el etanol que llega al feto cuando la madre ingiere alcohol afecta de forma directa su desarrollo, aunque no sea metabolizado por aquél. Las otras dos posibilidades serán comentadas en los apartados siguientes.

Efectos del etanol sobre la placenta

Numerosos estudios han demostrado que el etanol afecta a la placenta. Por un lado, el etanol inhibe la síntesis de proteínas en la placenta (33), y por otro, disminuye la transferencia de glucosa y aminoácidos (34-36). Estos últimos efectos se han asociado a la acción del etanol disminuyendo el flujo sanguíneo a la placenta (37, 38), lo cual afectará a su vez a la llegada al feto de cualquier nutriente disponible en la circulación materna.

Independientemente de estos efectos, mediante experimentos agudos y estudios *in vitro* también se ha demostrado que el etanol inhibe la captación por la placenta de aminoácidos y derivados de estos no metabolizables (39). Todo ello demuestra que a parte de otros mecanismos, el etanol que ingiere la madre compromete la disponibilidad de sustratos al feto al afectar de forma directa la transferencia de los metabolitos maternos que normalmente atraviesan la placenta.

Efectos agudos del etanol sobre las relaciones metabólicas materno-fetales

Independientemente de los mecanismos anteriormente comentados, el feto sufre de forma secundaria los efectos que ejerce el etanol sobre el metabolismo materno. Uno de los efectos más inmediatos del etanol ingerido en condiciones post-absorptivas es el desarrollo de hiperglucemia. Como se observa en la Figura 7, tras la administración de etanol a ratas alimentadas se produce un incremento de los niveles de glucosa en sangre, y este efecto es igual en

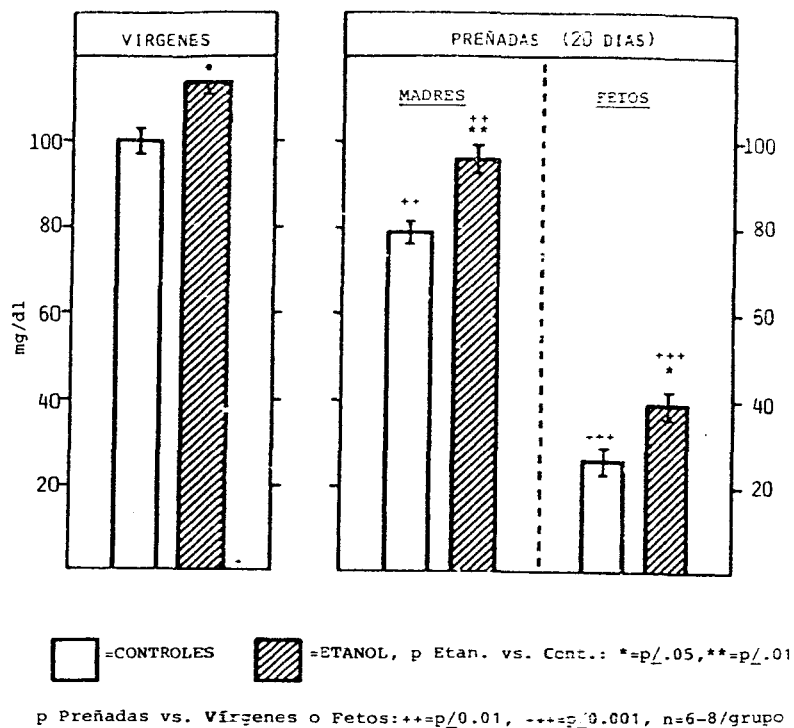


Figura 7. Glucosa en sangre a las 3 horas de la administración oral de etanol (3 g/kg) a ratas preñadas (20 días de gestación) y vírgenes.

animales vírgenes y en ratas preñadas. En esa misma Figura también se observa que los fetos desarrollan hiperglucemia de forma paralela a sus respectivas madres y, de hecho, la relación feto/madre en cuanto a niveles de glucosa se refiere no se modifica tras la ingestión de etanol. La respuesta hiperglucémica al etanol en condiciones post-pandriales se ha demostrado que es consecuencia de un incremento de la glucogenólisis hepática que se produce de forma secundaria a la acción adrenérgica del alcohol (41, 42). Nosotros hemos observado recientemente que al igual que ocurre en ratas vírgenes, los niveles plasmáticos de catecolaminas aumentan en plasma de ratas preñadas tras la ingestión de etanol, mientras que este parámetro no se modifica en sus respectivos fetos (15). Estos resultados, junto a la conocida relación directa entre la concentración de glucosa sanguínea en la madre y su transferencia al feto (43), permiten concluir que la hiperglucemia fetal que se produce tras la ingestión materna de etanol es simplemente una consecuencia secundaria de la que se produce en la madre, y no el resultado de la acción del etanol sobre el propio feto.

En condiciones de ayuno el etanol produce hipoglucemia. Dado que en estas condiciones las reservas de glucógeno hepático están muy reducidas, y que los niveles de glucosa en sangre son dependientes de su síntesis, este efecto del etanol se ha interpretado como el resultado de sus efectos inhibidores sobre la gluconeogénesis. Esto se ha demostrado mediante experimentos directos (44, 45), y el mecanismo por el que se lleva a cabo parece ser la desviación de metabolitos intermedios de la gluconeogénesis hacia sus formas más reducidas. Como se observa en la Figura 8, y ya hemos argumentado en anteriores ocasiones (46), el incremento del potencial reductor que se produce por la metabolización hepática de etanol puede desplazar diversas reacciones catalizadas por deshidrogenasas hacia el lado más reducido. Ello se debe, a su vez, a que aquellas son normalmente reacciones que se encuentran próximas al equilibrio y, por tanto, se desplazan hacia un lado u otro en función de las concentraciones mutuas de sus elementos reaccionantes (sustratos, cosustratos y productos). Este es el caso de las reacciones catalizadas por las malato deshidrogenasa, la lactato deshidrogenasa y la α -glicerolfosfato deshidrogenasa, de forma que un incremento en la producción de NADH da lugar al desplazamiento de la reacción hacia la reducción de su respectivo sustrato, desplazándolo de la gluconeogénesis (Figura 8). De acuerdo con esta interpretación, en ayunas el etanol produce hipoglucemia en ratas vírgenes y preñadas. Los fetos, sin embargo, no siguen este cambio que ocurre en la madre, ya que sus niveles de glucosa en sangre no se modifican con el alcohol materno (40). Este resultado concuerda con otros también observados por nosotros en otras condiciones experimentales (por ejemplo, en la hiperinsulinemia materna o tras un ayuno prolongado), en los que el feto es resistente a modificar sus niveles de glucosa circulante cuando éstos disminuyen en la madre (47). Este fenómeno es posiblemente consecuencia de la movilización del glucógeno hepático del feto y/o de la utilización por éste de otros sustratos alternativos, tales como los cuerpos cetónicos.

Los niveles de cuerpos cetónicos varían en el feto de forma paralela a los de la madre, ya que aunque no son sintetizados por el feto, difunden fácilmente a través de la placenta. El incremento de NADH en el citosol que produce la metabolización del etanol da lugar a que los sistemas enzimáticos de las lanzaderas que introducen ese potencial reductor al interior de las mitocondrias se desplacen hacia los lados más reducidos. En el caso de los cuerpos cetónicos, a nivel de la β -hidroxibutirato deshidrogenasa ese efecto da lugar a un desplazamiento de la reacción hacia la formación del β -hidroxibutirato, por lo que el cociente de la concentración de éste en sangre con relación a la de acetoacetato aumenta tras la ingestión de etanol (40). Este efecto lo produce el etanol tanto en ratas vírgenes como en preñadas, y de acuerdo con el fácil trasiego de estos compuestos a través de la placenta, este mismo cambio se observa también en la sangre fetal (40).

Así pues, hemos visto aquí que la ingestión de una dosis única de etanol afecta a diferentes parámetros metabólicos de forma similar a ratas vírgenes y preñadas. Estos cambios en la madre repercuten de forma paralela en el feto al tratarse de compuestos que cruzan fácilmente la placenta, como es el caso de la glucosa y los cuerpos cetónicos, aunque hemos visto también como el feto es

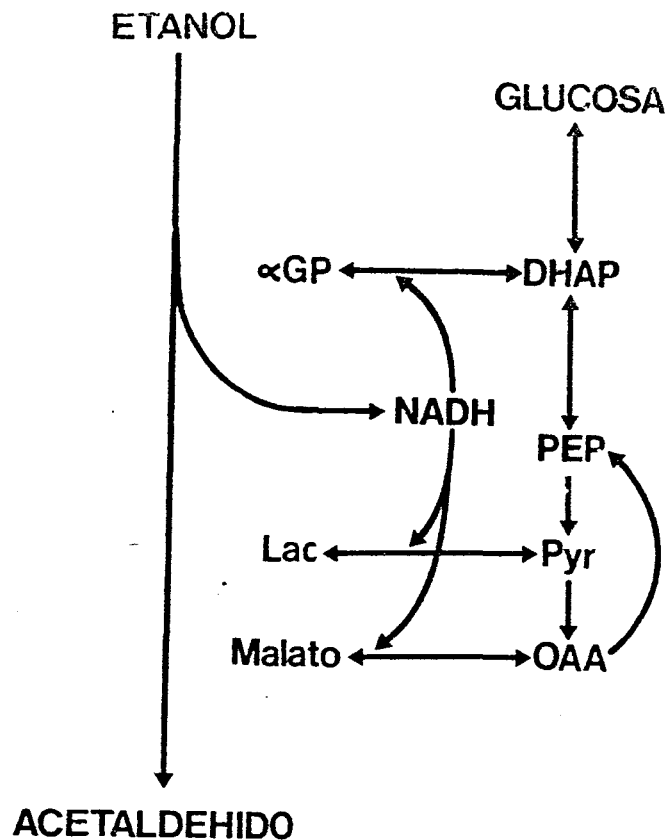


Figura 8. La oxidación del etanol en hígado produce una inhibición de la gluconeogénesis como consecuencia secundaria del aumento del potencial reductor citosólico. El incremento de NADH desplaza las reacciones de equilibrio catalizadas por distintas deshidrogenasas hacia el lado reducido. En el caso de las malato-, lactato- y α-glicerol-deshidrogenasas, este efecto da lugar a la salida de metabolitos intermedios de la gluconeogénesis (OAA, Pyr y DHAP), OAA= Oxaloacetato, Pyr= Piruvato, DHAP= Dihidroxiacetona-fosfato.

resistente a la hipoglucemia materna cuando la ingestión de alcohol se realiza en ayunas. De cualquier forma, y como hemos puesto claramente de manifiesto para el caso de las catecolaminas (15), la respuesta metabólica del feto a la ingestión aguda de alcohol por la madre en la última fase de la gestación es secundaria de los cambios que se producen en ésta, y no una consecuencia directa del etanol que llega al propio feto.

Efectos de la ingestión crónica de etanol en las relaciones metabólicas materno-fetales

Un aspecto que se pone claramente de manifiesto al hacer experimentos de tratamientos crónicos con etanol es la malnutrición de los animales, y ello ha sido ampliamente comentado en diversas publicaciones, incluidas las nuestras (48, 49). Precisamente, nosotros hemos utilizado diversos tipos de controles nutricionales de ratas preñadas tratadas crónicamente con etanol para llegar a discernir los efectos producidos por la malnutrición de los que son consecuencia directa de dicho compuesto (49). De cualquier forma, también en humanos el alcoholismo produce malnutrición, la cual contribuye a la disfunción hepática que se observa tras la ingestión prolongada de etanol. El propio etanol da lugar a una malnutrición secundaria a través de diversos mecanismos: 1) Ejerce efectos directos sobre el tracto gastrointestinal, dando lugar a alteraciones en la digestión y absorción de nutrientes esenciales (1); 2) Por su alto contenido calórico (7,1 Kcal/g), el alcohol desplaza a otros componentes de la dieta, pero a diferencia de éstos, carece de otros nutrientes imprescindibles para el individuo (vitaminas, minerales, aminoácidos esenciales, etc.), dando lugar a las correspondientes deficiencias nutricionales; 3) El etanol altera el paso de metabolitos a través de las membranas celulares, siendo el caso de la placenta (comentado más arriba) solamente un ejemplo de este fenómeno, disminuyendo así la disponibilidad de sustratos a los distintos tejidos.

Se escapa de la finalidad de este capítulo el hacer una revisión de la contribución de la malnutrición en los efectos producidos por alcohol. Sin embargo, es importante tenerlos muy en cuenta a la hora de interpretar el mecanismo por el que el etanol produce sus efectos negativos sobre el feto cuando es ingerido por la madre. Como se comentó en el capítulo 1, durante la gestación la madre ha de incrementar progresivamente la ingesta para satisfacer el continuo aporte de sustratos hacia el feto y sus propias necesidades. Como se observa en la Figura 9, la rata gestante a la que se le ofrece como única bebida una solución de alcohol en agua al 25 %, reduce voluntariamente el volumen de líquido y la cantidad de alimento sólido que ingiere diariamente. Las calorías aportadas por el alcohol compensan la reducción de alimentos de forma que la cantidad total de calorías que toma el animal por día es igual a la de sus controles, alimentados «ad libitum». A pesar de esta ingesta calórica, el incremento del peso corporal de la madre que recibe alcohol durante la gestación es considerablemente inferior al de sus controles, y ello corresponde tanto a una reducción de la masa de las estructuras maternas como del peso y el tamaño de sus fetos (Figura 10). Nosotros hemos realizado experimentos con animales gestantes alimentados con la misma cantidad de dieta sólida que la ingerida por las ratas que recibían alcohol, y con animales sometidos a «dieta diluida con celulosa». En base a los resultados obtenidos en estos estudios (49), hemos podido comprobar que aunque la malnutrición de las ratas a alcohol influye en la reducción de sus pesos corporales y los de sus fetos, el etanol acrecienta esas diferencias con relación a las observadas en los otros grupos sometidos a dieta controlada. Ello permite concluir que los

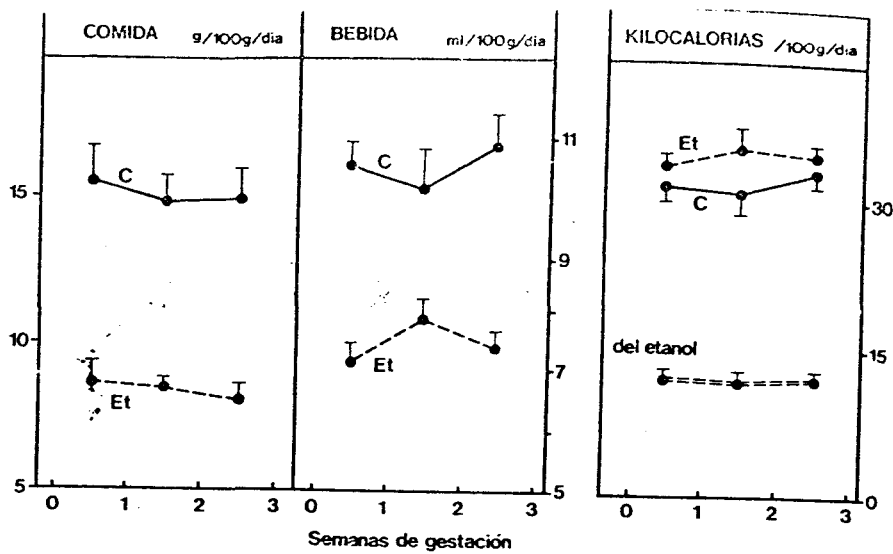


Figura 9. Cantidades de comida y bebida ingeridas, y aporte energético total y derivado del etanol, en ratas sometidas a 25% de etanol (peso/vol) en el agua de bebida durante la gestación (Et), y sus respectivos controles (C). Los animales fueron habituados de forma progresiva a la toma de etanol en el agua de bebida, durante cuatro semanas antes de la preñez. Los detalles experimentales han sido descritos previamente (referencia 49).

efectos del alcohol observados no pueden achacarse exclusivamente a la malnutrición que produce.

Al igual que comentamos anteriormente, también en tratamientos crónicos con etanol se ha demostrado que altera la funcionalidad de la placenta, disminuyendo su flujo sanguíneo (38), su captación de aminoácidos o derivados no-metabolizables de éstos (39), y el transporte de nutrientes (glucosa y aminoácidos) a través de ella (34).

En el tratamiento crónico con etanol durante la gestación en animales experimentales, también se ponen de manifiesto importantes alteraciones metabólicas. Los niveles de glucosa en la circulación materna se mantienen en valores relativamente normales, mientras que en los fetos aparecen disminuidos (46). El contenido de glucógeno en hígado disminuye intensamente tanto en la madre como en los fetos, siendo las diferencias en éstos verdaderamente llamativas (46). Realmente estas diferencias se ponen incluso de manifiesto en las micrografías electrónicas de los hígados de fetos a término. En la Figura 11a se observa que además de un reducido tamaño de las rosetas de glucógeno hepático, las células del hígado de las crías recién nacidas de madres que han sido tratadas con alcohol durante la gestación (CRA, en la Figura) presentan incrementado el retículo endoplásmico liso en comparación con las crías de

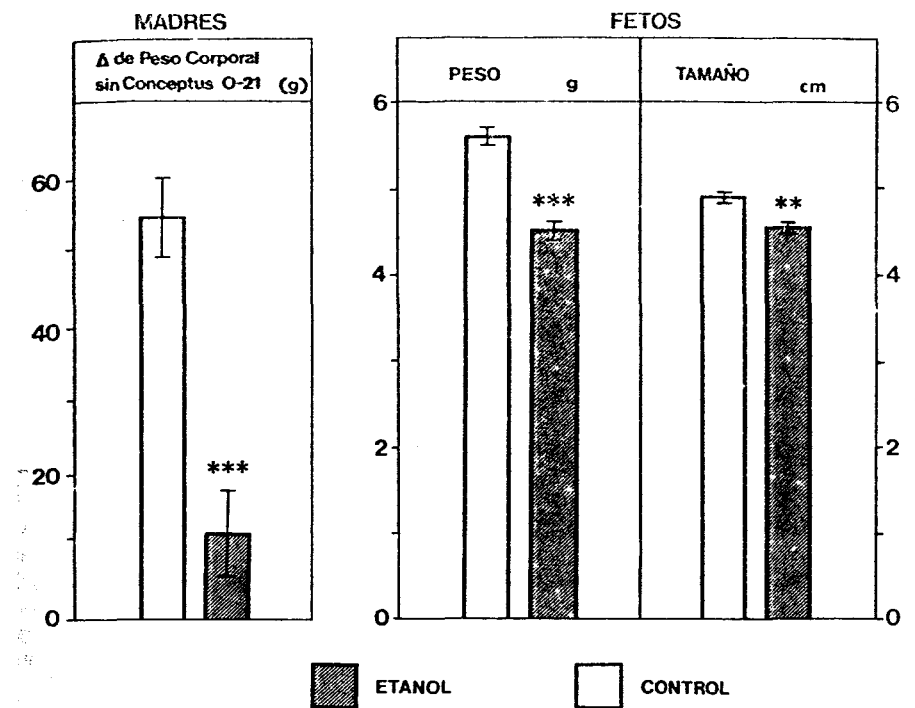


Figura 10. Variación del peso corporal de la madre (libre de «conceptus») durante la gestación, y peso y tamaño de sus fetos al día 21 de preñez, en animales sometidos a la ingestión de etanol en el agua de bebida (25%).

ratas controles (CRC, en la Figura). Esas crías de madres sometidas a alcohol también presentan una intensa hipertrofia de los canaliculos biliares y pérdida de microvellosidades en ellos, mostrando una apariencia claramente distinta a la de las crías controles (Figura 11b).

El metabolismo lipídico también se afecta intensamente tras la ingestión prolongada de etanol, y ello ha sido ampliamente descrito tanto en el hombre como en animales experimentales. Uno de los parámetros lipídicos que se afectan más por el alcohol es el metabolismo de los triglicéridos, con desarrollo de hipertrigliceridemia y acúmulo en el hígado. Junto con un incremento en la llegada de productos lipídicos al hígado (ácidos grasos derivados de la lipólisis del tejido adiposo y remanentes de quilomicrones procedentes de la absorción intestinal de las grasas de la dieta), el alcohol estimula la síntesis de triglicéridos en el propio órgano. Como se resume en la Figura 12, el NADH derivado de la metabolización del etanol en el hígado puede ser directamente transhidrogenado en la reducción del NADP⁺ o a través de la influencia de las reacciones catalizadas por la malato deshidrogenasa y la enzima málica en el espacio extramitocondrial. Ese NADPH que

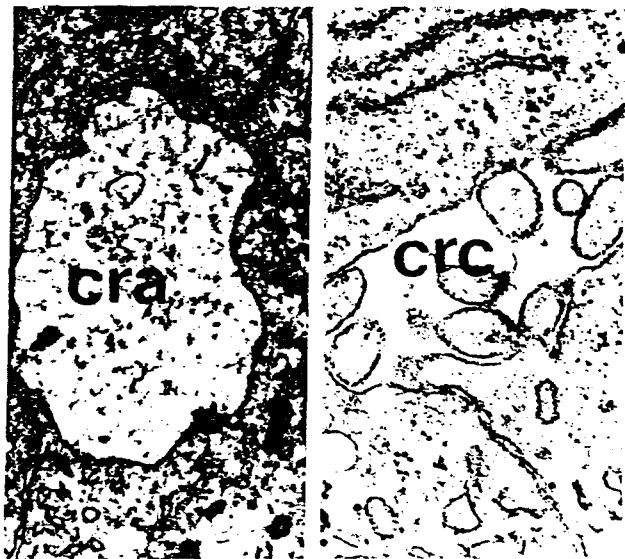
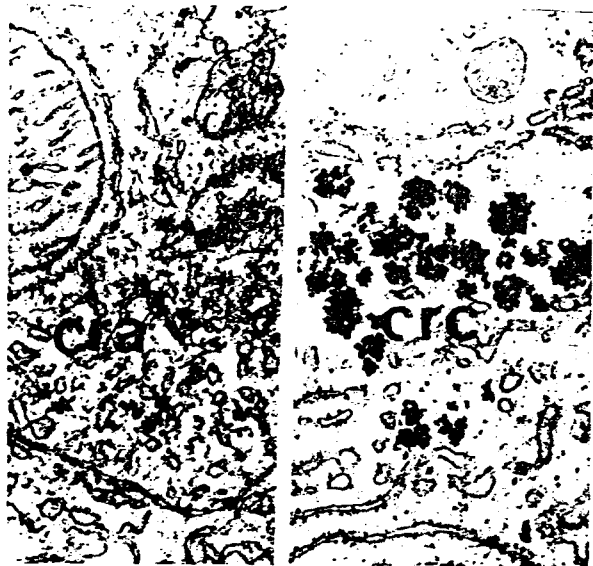


Figura 11. Micrografía electronica de hígados de crías al día del nacimiento, de ratas sometidas a 25 % de etanol en el agua de bebida durante la gestación (CRA) y sus controles (CRC). Todas las preparaciones se han obtenido con la misma ampliación ($\times 11.000$), y las que se muestran son representativas de las principales diferencias observadas entre los dos grupos. Ver texto para indicaciones y comentarios.

A

B

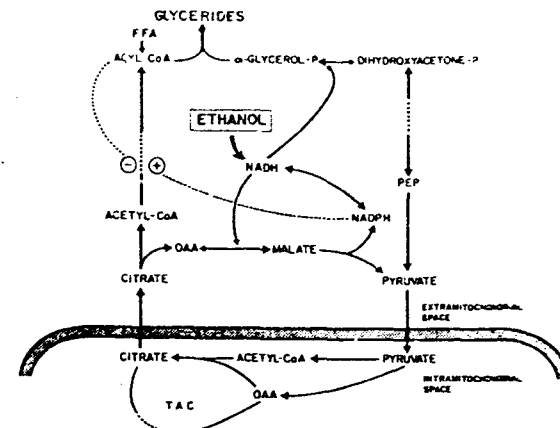
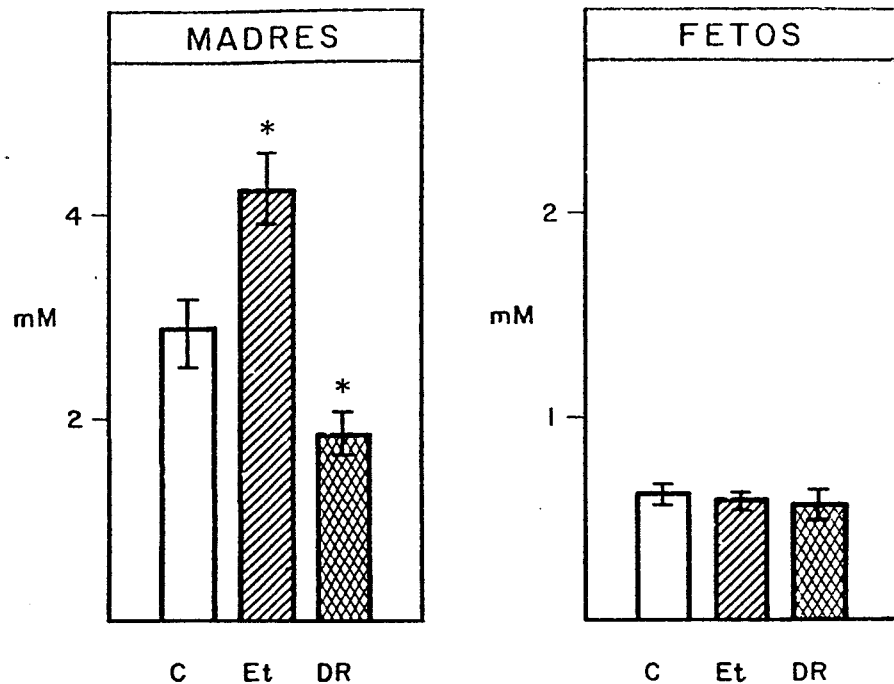


Figura 12. Mecanismo teórico por el que el etanol estimula la lipogénesis hepática. El NADH formado de la oxidación del etanol es convertido a NADPH por la transhidrogenación directa o por el acoplamiento de las reacciones catalizadas por la malatodeshidrogenasa (OAA \rightarrow Malato) y la enzima málica (malato \rightarrow piruvato). El incremento de NADH formado favorece la conversión de dihidroxiacetona-fosfato a α -glicerol-fosfato, dando lugar a una aceleración de la síntesis de glicéridos. Este efecto reduce la concentración intracelular de FFA y sus derivados acil-CoA, desinhiben sus efectos sobre las enzimas lipogénicas (acil-CoA carboxilasa y ácido graso sintetasa).

se forma en elevada proporción es coenzima específica para la lipogénesis. A su vez, el NADH formado a partir del etanol favorece la reducción de la dihidroxiacetona fosfato a α -glicerol fosfato, y con ello la esterificación de los acil-CoA de cadena larga. Estos son inhibidores de la lipogénesis, por lo que su esterificación hace que disminuya su concentración intracelular y se desinhibe la vía. Así pues, la activación de la lipogénesis simultáneamente a la de la glicerólínesis favorece la síntesis hepática de triglicéridos. Estos llegan a acumularse en hígado porque su secreción a la circulación no aumenta de forma proporcional a su síntesis, pero en tratamientos prolongados también llegan a aumentar en plasma. Nosotros hemos observado previamente que la concentración hepática de triglicéridos aumenta en las ratas preñadas tratadas crónicamente con etanol, mientras que este cambio no se produce en el hígado de sus fetos (50). En la Figura 13 vemos que la concentración de triglicéridos también aumenta en plasma de ratas preñadas tratadas con etanol, mientras que en ratas sometidas a una dieta restringida a la ingerida espontáneamente por las alcohólicas, se observan unos valores de triglicéridos en plasma mucho más bajos, e incluso inferiores a los de ratas controles, que no recibieron tratamiento alguno. Es curioso observar que los niveles de triglicéridos en plasma de los fetos respectivos son iguales en los tres grupos experimentales (Figura 13), y ello concuerda con la conocida impermeabilidad de la placenta a estos compuestos (51).



* = P vs. C

Figura 13. Triglicéridos en plasma de ratas preñadas (21 días) tratadas con etanol (Et: 25 %, en el agua de bebida) o con dieta restringida (DR: cantidad diaria de dieta sólida igual a la ingerida por las de ET), durante la gestación. C corresponde a los controles y * a la comparación estadística de los otros grupos con relación a ellos. Otros datos experimentales como se ha descrito en la referencia 49.

Consideraciones globales sobre los efectos crónicos

Por consiguiente, además de mostrar algunos de los importantes efectos que produce la ingestión materna de alcohol durante la gestación sobre el metabolismo de la madre y sus fetos, estos resultados ponen de manifiesto que el feto no sigue de forma directa los cambios que ocurren en la madre cuando se trata de compuestos que, como los triglicéridos, no cruzan la placenta. Ello evidencia de nuevo que incluso en tratamientos crónicos, el feto no metaboliza el etanol que le llega de la placenta, ya que de lo contrario presentaría cambios en estos parámetros que serían similares a los que se observan en el adulto.

Independientemente de la forma en que ejerce sus efectos, el etanol ingerido por la madre influencia también de forma importante el desarrollo del

sistema nervioso central (52-54). Nosotros hemos observado que fetos de 21 días de ratas tratadas con etanol durante toda la gestación presentan un reducido peso del cerebro y aumento de la concentración cerebral de noradrenalina, así como de la actividad de la adenilato ciclasa (52). Estos resultados concuerdan con los obtenidos en las crías poco después del nacimiento tanto por nosotros (53, 54) como por otros autores. En el capítulo siguiente veremos cómo estas alteraciones en el metabolismo de monoaminas cerebrales producidos por la ingestión materna de alcohol dan lugar a importantes manifestaciones de inmadurez cerebral durante el desarrollo postnatal, aunque las crías no estén sometidas a la ingestión de alcohol después del nacimiento.

Resumen

El etanol se absorbe rápidamente por el tracto gastrointestinal, y aunque afecta de forma inespecífica a las membranas celulares, la mayoría de sus efectos se producen como resultado de su metabolización. La ADH se encuentra preferentemente en hígado, y cataliza la transformación de etanol en acetaldehído, aunque también existen otros sistemas enzimáticos capaces de llevar a cabo esta reacción. El acetaldehído es transformado en la mitocondria a acetato por acción de la ALDH. Ambas reacciones (catalizadas respectivamente por ADH y ALDH), suponen un incremento del potencial reductor de la célula, que produce una reducción de la oxidación de otros sustratos más fisiológicos. Existen diferencias inter-especies en las características cinéticas de esas enzimas, las cuales han de tenerse en cuenta a la hora de extrapolar al hombre resultados obtenidos en animales experimentales.

La ingestión de etanol por la madre durante la gestación produce efectos negativos sobre el feto, y aunque ello se conoce desde muy antiguo aún no conocemos con precisión todos los factores que contribuyen en dichos efectos. El metabolismo del etanol no se modifica en la gestación. En la Figura 14 se resumen de forma muy esquemática algunos de los efectos del etanol sobre el metabolismo de la madre gestante. Cruza fácilmente la placenta y llega a alcanzar en sangre fetal y líquido amniótico los mismos niveles que en la sangre de la madre. El acetaldehído, sin embargo, no llega a alcanzar en sangre fetal o líquido amniótico los valores de la madre, y ello se debe por un lado a que el feto carece de dotación enzimática para metabolizar el etanol que le llega, y por otro a que la placenta tiene ALDH, por lo que oxida parte del acetaldehído que le llega.

El etanol que llega al feto le produce efectos inespecíficos directos. Sin embargo, una gran parte de los efectos negativos que sobre el feto tiene el alcohol que ingiere la madre, son consecuencia de efectos directos sobre la placenta y de acciones indirectas derivadas de los efectos metabólicos que ejerce sobre la madre. Sobre la placenta, el etanol produce una reducción del flujo sanguíneo y una disminución de la transferencia placentaria de nutrientes. El etanol afecta incluso al propio metabolismo de la placenta, inhibiendo su síntesis proteica y alterando su capacidad de captar aminoácidos.

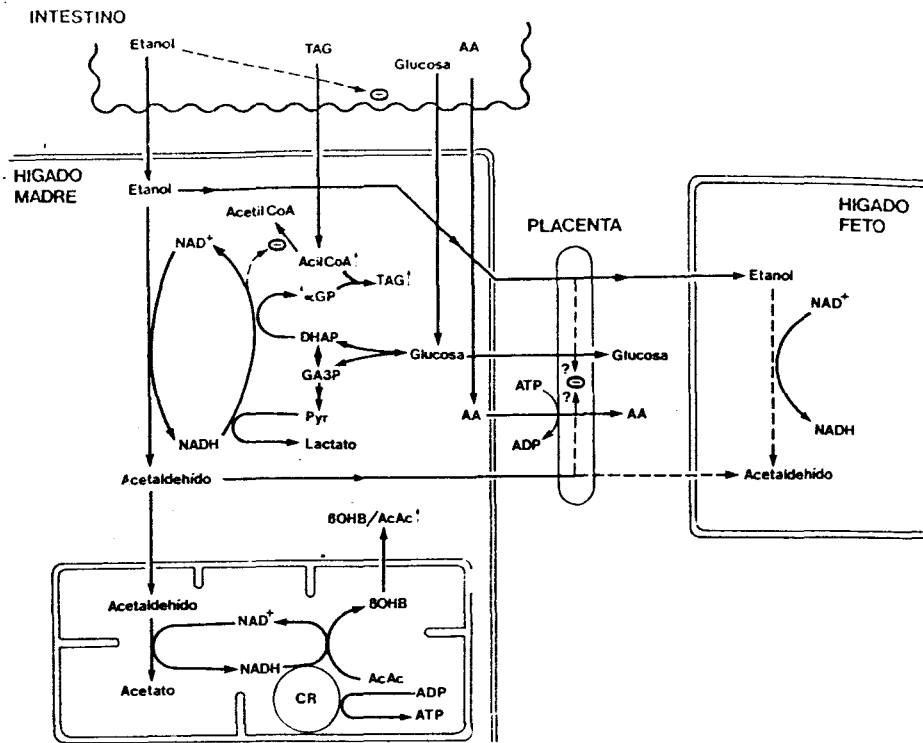


Figura 14. Resumen esquemático de algunas de las consecuencias metabólicas de la ingestión de etanol durante la gestación.

Sobre la madre, el etanol produce hiperglucemia en estado post-absorptivo e hipoglucemia en ayunas, da lugar a un incremento de la relación β -hidroxibutirato/acetoacetato circulante, y produce acúmulo de triglicéridos en hígado e hipertrigliceridemia. Algunos de estos cambios son seguidos de forma paralela por el feto, cuando se trata de metabolitos que como la glucosa y los cuerpos cetónicos, atraviesan la placenta. No ocurre así con los triglicéridos, que no se modifican en la sangre fetal cuando la madre ingiere alcohol durante la gestación. Ello corrobora la hipótesis de que el metabolismo fetal no responde directamente al etanol que le llega, sino de forma secundaria a los cambios que tienen lugar en la madre, siempre que se trate de compuestos que atraviesan la placenta. En condiciones de ayuno materno, el feto resiste a la hipoglucemia que produce el alcohol en la madre, posiblemente como consecuencia de la utilización de sustratos alternativos. De cualquier forma, la ingestión crónica de alcohol durante la gestación produce importantes cambios en el feto, que van desde un retraso en su crecimiento hasta grandes alteraciones en la histología hepática. Todo ello va a tener consecuencias trascendentales en la etapa perinatal y desarrollo posterior.

REFERENCIAS

- Lieber, C. S.: *En: Medical Disorders of Alcoholism. Pathogenesis and Treatment.*, (editor C. S. Lieber), W. B. Saunders Co. Philadelphia (1982).
- Olegard, R.; Sabel, K. G.; Aronsson, M., y col.: «Effects on the child of alcohol abuse during pregnancy: Retrospective and prospective studies». *Acta Paediatr. Scand.* 275 (suppl.), 112-121 (1979).
- Fernandez, A.: «Bases psicosociales del alcoholismo». Real Academia de Medicina. Madrid (1979).
- Pawan, G. L. S.: «Metabolism of alcohol in man». *Proc. Nutr. Soc.*, 31, 83-89 (1972).
- Dawson, A. G.: «What governs ethanol metabolism? Biochemists have an alcohol problem». *TIBS.* 8, 195-197 (1983).
- Moser, K.; Papenberg, J., y Von Wartburg, J. P.: «Organverteilung und heterogenität der alkoholdehydrogenase bei verschiedenen spezie». *Enzymol. Biol. Clin.* 9, 447-458 (1968).
- Raskin, N. H., y Sokoloff, L.: «Enzymes catalysing ethanol metabolism in neural and somatic tissues of the rat». *J. Neurochem.*, 19, 273-282 (1972).
- Lamboeuf, Y.; De Saint Blanquat, G., y Derache, R.: «Mucosal alcohol dehydrogenase- and aldehyde dehydrogenase-mediated ethanol oxidation in the digestive tract of the rat». *Biochem. Pharmacol.*, 30, 542-545 (1981).
- Berger, D.; Berger, M., y Von Wartburg, J. P.: «Structural studies of human-liver alcohol dehydrogenase isoenzymes». *Eur. J. Biochem.*, 50, 215-225 (1971).
- Li, T. K.: «Enzymology of human alcohol metabolism.» *Adv. Enzymol.*, 45, 427-483 (1977).
- Von Wartburg, J. P.; Papenberg, J., y Aebi, H.: «An atypical human alcohol dehydrogenase». *Can. J. Biochem.*, 43, 889-898 (1965).
- Herrera, E.; Zorzano, A., y Fresneda, V.: «Comparative kinetics of human and rat liver alcohol dehydrogenase». *Bioch. Soc. Trans.*, 11, 729-730 (1983).
- Keilin, D., y Hartree, E. F.: «Properties of catalase. Catalysis of coupled oxidation of alcohols». *Biochem. J.*, 39, 293-301 (1945).
- Lieber, C. S., y De Carli, L. M.: «Hepatic microsomal ethanol-oxidizing system: In vitro characteristics and adaptive properties in vivo». *J. Biol. Chem.*, 245, 2505-2512 (1970).
- Mena, M. A.; Zorzano, A., y Herrera, E.: «Acute effects of ethanol on brain, plasma and adrenal monoamine concentrations in virgin and pregnant rats and their fetuses». *Neurochem. Int.*, 9, 371-378 (1986).
- Deitrich, R. A.: «Tissue and subcellular distribution of mammalian aldehyde-oxidizing capacity». *Biochem. Pharmacol.*, 15, 1911-1922 (1966).
- Weiner, H.: «Acetaldehyde metabolism.» *Biochemistry and Pharmacology of ethanol.* Plenum Press. New York and London. 1, 125-144 (1979).
- Tottmar, S. O. C.; Petterson, H., y Kiessling, K. H.: «The subcellular distribution and properties of aldehyde dehydrogenases in rat liver». *Biochem. J.*, 135, 577-586 (1973).
- Herrera, E., y Zorzano, A.: «Efecto del alcohol en la gestación: síndrome de alcoholismo fetal». *Rev. Esp. Pediatr.*, 39, 301-310 (1983).
- Warner, R. H., y Rosett, H. L.: «The effects of drinking on offspring: An historical survey of the american and british literature». *J. Stud. Alc.*, 36, 1395-1420 (1975).
- Jones, K. L., y Smith, D. W.: «Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy». *Lancet*, 2, 999-1001 (1973).

22. Jones, K. L.; Smith, D. W.; Ulleland, C. N., y Streissguth, A. P.: «Pattern of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers». *Lancet*, *1*, 1267-1271 (1973).
23. Council Report on «Fetal effects of maternal alcohol use». Council on Scientific Affairs. American Medical Association. *Jama*, *249*, 251-2521 (1983).
24. Kesaniemi, Y. A.: «Metabolism of ethanol and acetaldehyde in intact rats during pregnancy». *Biochem. Pharmacol.*, *23*, 1157-1162 (1974).
25. Guerri, C., y Sanchis, R.: «Acetaldehyde and alcohol levels in pregnant rats and their fetuses». *Alcohol*, *2*, 267-270 (1985).
26. Dilts, P. V.: «Placental transfer of ethanol». *Am. J. Obstet. Gynecol.*, *107*, 1195-1198 (1970).
27. Sioblom, M.; Pilsrom, L., y Morland, J.: «Activity of alcohol dehydrogenase and acetaldehyde dehydrogenase in the liver and placenta during the development of the rat». *Enzyme*, *23*, 108-115 (1978).
28. Pikkarainen, P. H., y Raiha, N. C. R.: «Development of alcohol dehydrogenase activity in the human liver». *Pediat. Res.*, *1*, 165-168 (1967).
29. Pikkarainen, P. H.: «Metabolism of ethanol and acetaldehyde in perfused human fetal liver». *Life Sci.*, *10*, 1359-1364 (1971).
30. Sanchis, R., y Guerri, C.: «Alcohol-metabolizing enzymes in placenta and fetal liver: Effect of chronic ethanol intake». *Alcoholism: Clin. & Exper. Res.*, *10*, 39-44 (1986).
31. Lucchi, L.; Covele, V.; Spano, P. F., y Trabucchi, M.: «Acute ethanol administration during pregnancy: effects on central dopaminergic transmission in rat offspring». *Neurobehav. Toxic. Terat.*, *6*, 19-21 (1984).
32. Campbell, M. A., y Fantel, A. G.: «Teratogenicity of acetaldehyde *in vitro* relevance to the fetal alcohol syndrome». *Life Sci.*, *32*, 2641-2647 (1983).
33. Wunderlich, S. M.; Baliga, B. S., y Munro, H. N.: «Rat placental protein synthesis and peptide hormone secretion in relation to malnutrition from protein deficiency or alcohol administration». *J. Nutr.*, *109*, 1534-1541 (1979).
34. Lin, G. W. J.: «Effect of ethanol feeding during pregnancy on placental transfer of alpha-aminoisobutyric acid in the rat». *Life Sci.*, *28*, 595-601 (1981).
35. Rosso, P.: «Maternal-fetal exchange during protein malnutrition in the rat. Placental transfer of alpha-aminoisobutyric acid». *J. Nutr.*, *107*, 2002-2005 (1977).
36. Rosso, P.: «Maternal-fetal exchange during protein malnutrition in the rat. Placental transfer of glucose and a nonmetabolizable glucose analog.» *J. Nutr.*, *107*, 2006-2010 (1977).
37. Rosso, P., y Kava, R.: «Effects of food restriction on cardiac output and blood flow to the uterus and placenta in the pregnant rat». *J. Nutr.*, *110*, 2350-2354 (1980).
38. Jones, P. J. H.; Leichter, J., y Lee, M.: «Placental blood flow in rats fed alcohol before and during gestation». *Life Sci.*, *29*, 1153-1159 (1981).
39. Henderson, G. I.; Parwardhan, R. V.; McLeroy, S., y Schenker, S.: «Inhibition of placental amino acid uptake in rats following acute and chronic ethanol exposure». *Alcoholism: Clin. & Exper. Res.*, *6*, 495-505 (1982).
40. Villarrova, F.; Mampel, T., y Herrera, E.: «Similar metabolic response to acute ethanol intake in pregnant and non-pregnant rats either fed or fasted». *Gen. Pharmacol.*, *16*, 537-540 (1985).
41. Perman, E. S.: «The effect of ethyl alcohol on the secretion from the adrenal medulla of the cat.» *Acta Physiol. Scand.*, *48*, 323-328 (1960).
42. Jauhonen, V. P. M.; Savolainen, M. J., y Hassinen, I. E.: «Effects of acetaldehyde and acetate on hepatic glycogenolysis and adipose tissue lipolysis *in vivo*». En: *The role of acetaldehyde in the actions of ethanol*. The Finnish Foundation for Alcohol Studies. Helsinki. *23*, 123-134 (1975).
43. Herrera, E.; Palacin, M.; Martín, A., y Lasunción, M. A.: «Relationship between maternal and fetal fuels and placental glucose transfer in rats with maternal diabetes with varying severity». *Diabetes*, *34* (Suppl. 2), 45-51 (1985).
44. Freinkel, N.; Cohen, A. K.; Arky, R. A., y Foster, A. E.: «Animal hypoglycemia. II. A postulated mechanism of action based on experiments with rat liver slices». *J. Clin. Endocr.*, *25*, 76-94 (1965).
45. Krebs, H. A.; Freedland, R. A.; Hems, R., y Stubbs, M.: «Distribution of hepatic gluconeogenesis by ethanol». *Biochem. J.*, *112*, 117-124 (1969).
46. Herrera, E., y Llobera, M.: «Ethanol toxicity: Lipid and carbohydrate metabolism: ethanol in pregnancy and the fetal alcohol syndrome. En: *Organismal toxicity. Chemical indices and mechanisms*. (Editores S. S. Brown & D. S. Davies). Pergamon Press. Oxford y Nueva York 11-23 (1981).
47. Martín, A.; Zorzano, A.; Caruncho, I., y Herrera, E.: «Glucose tolerance tests and *in vivo* response to intravenous insulin in the unanesthetized and pregnant rat and their consequences to the fetus». *Diabetes & Metabolism (Paris)*, *12*, 302-307 (1986).
48. Ludeña, M. A.; Mena, M. A.; Salinas, M., y Herrera, E.: «Effects of alcohol ingestion in the pregnant rat on daily food intake, offspring growth and metabolic parameters». *Gen. Pharmacol.*, *14*, 327-332 (1983).
49. Testar, X.; López, D.; Llobera, M., y Herrera, E.: «Ethanol administration in the drinking fluid to pregnant rats as a model for the fetal alcohol syndrome». *Pharmacol. Biochem. Behav.*, *24*, 625-630 (1986).
50. Herrera, E.; López, D.; Testar, X.; Zorzano, A., y Llobera, M.: «Efectos del consumo materno de alcohol durante la gestación». *Estudio experimental*. En: *Síndrome alcohólico fetal*. Fundación Valgrande. Madrid 23-25 (1985).
51. Palacin, M.; Lasunción, M. A., y Herrera, E.: «Transferencia de metabolitos a través de la placenta». *Rev. Esp. Pediatr.*, *40* (3), 163-166 (1984).
52. Mena, M. A.; Salinas, M.; Martín del Río, R., y Herrera, E.: «Effects of maternal ethanol ingestion on cerebral neurotransmitters and cyclic-AMP in the rat offspring». *Gen. Pharmacol.*, *13*, 241-248 (1982).
53. Mena, M. A.; Martín del Río, R., y Herrera, E.: «The effect of long-term ethanol maternal ingestion and withdrawal on brain regional monoamine and amino acid precursors in 15-day-old-rats». *Gen. Pharmacol.*, *15* (2), 15-24 (1984).
54. López-Tejero, D.; Ferrer, I.; Llobera, M., y Herrera, E.: «Effects of prenatal ethanol exposure on physical growth, sensory reflex maturation and brain development in the rat». *Neuropath. and App. Neurobiol.*, *112*, 25-32 (1986).