



- ◆ Trabajo realizado por el equipo de la Biblioteca Digital de CEU-Universidad San Pablo
- ◆ Me comprometo a utilizar esta copia privada sin finalidad lucrativa, para fines de investigación y docencia, de acuerdo con el art. 37 de la M.T.R.L.P.I. (Modificación del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual del 7 julio del 2006)

Efecto del alcohol en la gestación: síndrome de alcoholismo fetal

E Herrera y A Zorzano

Departamento de Bioquímica. Facultad de Medicina. Universidad de Alcalá de Henares.
Departamento de Investigación. Centro Ramón y Cajal. Madrid.

INTRODUCCION

Hasta hace unos años, la toxicidad del alcohol no estaba suficientemente reconocida, y el alcoholismo era principalmente considerado un problema social y psicológico. Ahora, sin embargo, se reconoce que el 75 por 100 de los fallecimientos atribuibles al alcoholismo son el resultado de cirrosis hepática (1) y que el 33 por ciento de los niños de madres alcohólicas presentan retraso del crecimiento pre y postnatal, y anomalías psicomotoras (2), habiéndose transformado el alcoholismo en un problema principal de salud pública. En España el consumo de alcohol se encuentra entre los más altos del mundo (3), y en Estados Unidos 9 millones de personas son alcohólicos activos, siendo la cirrosis la quinta causa de mortalidad (1).

La respuesta al alcohol es variable y diversa, dependiendo de su absorción y metabolismo, así como de las características del individuo que lo ingiere. En cualquier caso, está bien establecido que la mayoría de los efectos producidos por el etanol son consecuencia de los productos de su metabolismo, por lo que los enzimas y demás factores que participan en su transformación contribuyen activamente en su respuesta.

METABOLISMO DEL ETANOL

Por sus características fisicoquímicas (liposoluble y no electrolito), el etanol se absorbe rá-

pidamente por el tracto gastrointestinal. Solamente del 2 al 10 por 100 del absorbido es excretado por la orina, el aire expirado y el sudor (4); el resto es oxidado, principalmente en el hígado. Esta es la razón por la que el hígado es el órgano más afectado tras la ingestión de etanol.

La oxidación del etanol implica la formación de acetaldehído. Aunque hace unos años existía cierta controversia sobre la importancia relativa de los distintos sistemas enzimáticos que catalizan este proceso, en la actualidad está bien establecido que el alcohol deshidrogenasa (ADH) es el principal responsable del mismo (5). Este es un enzima citosólico, dependiente de NAD⁺, que se ha encontrado en varios tejidos, tanto en humanos (6) como en la rata (7, 8), pero que presenta su máxima actividad en el hígado. La ADH humana es un dímero, formado en la asociación de tres subunidades (α , β y γ), conociéndose tres locus genéticos (ADH₁, ADH₂, ADH₃) que presentan un considerable polimorfismo (1). La ADH de rata ha sido peor estudiada desde el punto de vista genético; nosotros hemos encontrado recientemente que sus características cinéticas y su respuesta a inhibidores difieren considerablemente de la de humano (9).

Por acción de la ADH sobre el etanol se forman acetaldehído y NADH, que son responsables de la mayor parte de los efectos tóxicos y las alteraciones metabólicas producidas por la ingestión de etanol, como hemos revisado recientemente (10). En su mayor parte, los equivalentes redu-

cidos (NADH) formados en la reacción de la ADH son transferidos del citosol a la mitocondria mediante un sistema de lanzaderas tales como las formadas por el ciclo del malato-oxaloacetato o por el ciclo del α -glicerolfosfato, debido a la impermeabilidad de la membrana mitocondrial para el NADH. 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 (fig. 1) cuyo balance es la internalización a la mitocondria del potencial reductor en forma de NADH, derivado de la oxidación del etanol por la ADH.

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 (11), y la otra lo es por un sistema enzimático microsomal (MEOS), que utiliza NADPH y oxígeno molecular (12), Independientemente de la importancia com-

parativa de estas vías, en todas ellas el acetaldehído es siempre el producto inmediato de la oxidación del etanol, el cual es oxidado preferentemente a acetato por acción de la acetaldehído deshidrogenasa (ALDH). Este enzima es también dependiente de NAD^+ , pero se diferencia de la ADH en que se encuentra prácticamente en todos los órganos donde se ha buscado (13) y en que se localiza tanto en microsomas como en mitocondrias y citosol (14). De hecho, el isoenzima de ALDH de más baja k_m , es decir, el de mayor afinidad para el sustrato, se encuentra en las mitocondrias (14, 15). Así, pues, el acetaldehído formado en el hígado por la oxidación del etanol en el citosol, difunde el interior de las mitocondrias donde por acción de la ALDH es oxidado a acetato, que sale de nuevo al citosol. En la oxidación mitocondrial del acetaldehído se forma NADH, que junto con el formado en el ciclo de las lanzaderas comentado anteriormente (fig. 1), es utilizado directamente para su oxidación por la cadena respiratoria, que al acoplarse con la fosforilación facilita la formación de ATP.

A pesar de la sencillez aparente del metabolismo del etanol, no están nada claro los factores que lo controlan (5). Ello se debe a que, como hemos comentado, el proceso está integrado con otras vías metabólicas y, en consecuencia, puede ser controlado por los factores que regulan a éstas.

EFFECTOS DEL ETANOL SOBRE EL METABOLISMO

La oxidación del etanol es un requisito para que se desencadenen la mayoría de sus efectos sobre el metabolismo, ya que éstos se producen indirectamente por los productos de su oxidación, NADH y acetaldehído. El mecanismo por el que se producen esos efectos lo hemos descrito anteriormente (10), y aquí vamos a hacer sólo un resumen de ello.

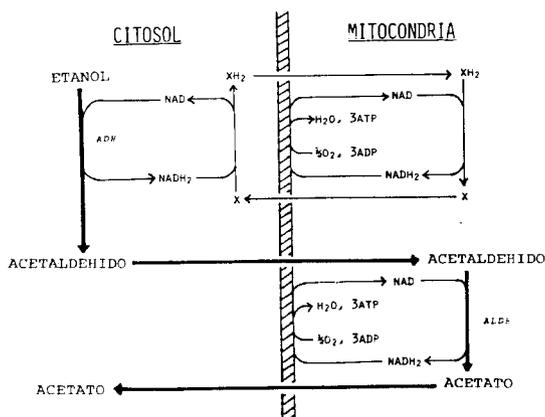


FIG. 1.—Vía principal de metabolismo del etanol en el hepatocito y su compartimentación intracelular. X = intermediario oxidado de las lanzaderas de NADH. XH_2 = intermediario reducido de las lanzaderas de NADH.

El incremento de NADH que se produce por el metabolismo del etanol, y que llega a ser disponible en el interior de las mitocondrias por el sistema de las lanzaderas, se une al formado en la oxidación del acetaldehído (fig. 1), produciendo un exceso de «carburante» para la cadena respiratoria. Ello hace que disminuya el consumo de sustratos fisiológicos, tales como los ácidos grasos y los metabolitos intermediarios del ciclo de los ácidos tricarboxílicos. Al mismo tiempo, el exceso de equivalentes reducidos en el citosol, que se produce tras la oxidación del etanol, facilita un aumento de la síntesis de ácidos grasos, de α -glicerolfosfato y de triglicéridos. Estos efectos se unen al aumento de la absorción intestinal de lípidos, y de la actividad lipolítica del tejido adiposo, la disminución de la actividad lipoproteín lipasa extrahepática, y la disminución en la secreción hepática de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), que se producen tras la ingestión de alcohol, contribuyendo activamente al desarrollo de la hiperlipemia y del hígado graso.

El etanol también afecta al metabolismo hidrocabonado, produciendo una hiperglucemia cuando es administrado en situación postprandial, e hipoglucemia en ayunas. La hiperglucemia producida por el etanol es secundaria a una activación de la glucogenólisis, desencadenada a su vez por la liberación de catecolaminas que tiene lugar (16); ello hace que este efecto se ponga de manifiesto únicamente cuando la reserva hepática de glucógeno es suficiente, como es el caso en la situación postprandial. El incremento del potencial redox que tiene lugar tras la ingestión de etanol hace que sustratos y metabolitos intermediarios de la gluconeogénesis, tales como piruvato, oxaloacetato y dihidroxiacetona-fosfato sean reducidos por sus respectivas deshidrogenasas. De esta forma, el metabolismo del etanol hace que disminuya la disponibilidad de dichos sustratos para la síntesis de glucosa, y con ello se desencadene la hipoglucemia alcohólica en situaciones de ayuno (17).

ETANOL EN LA GESTACION. SINDROME DEL ALCOHOLISMO FETAL

Los efectos negativos del alcohol sobre el desarrollo fetal se conocen desde los tiempos bíblicos. Así, por ejemplo, en la historia de Sansón, se previene a su madre de que «... no bebas vino ni licor alguno inebriante, pues vas a concebir y parirás un hijo...» (Jueces 13:3-4).

Los filósofos griegos eran conscientes de efectos teratogénicos del alcohol y tanto Platón como Aristóteles hicieron comentarios muy directos sobre el tema (para revisión ver ref. 18). Desde entonces se vienen sucediendo periódicamente citas relacionadas, y en especial durante la llamada «Epidemia de la Ginebra» en Inglaterra (1720-1750), cuando se suprimieron las restricciones en la destilación y venta de la ginebra y se observó un aumento del número de niños con patología inespecífica (debilidad, temblores, alteraciones neurológicas, etcétera). De todas las maneras, hasta las publicaciones de Jones y Smith en 1973 (19, 20), los potenciales efectos teratogénicos del alcohol no han ganado un reconocimiento y aceptación general. A estas publicaciones le han sucedido cientos de estudios clínicos y básicos, que han ido perfilando las características específicas del denominado «síndrome del alcoholismo fetal» (FAS), las cuales han sido definidas por la American Research Society of Alcoholism (1979) (tabla I). Más recientemente, y en base a una serie de estudios epidemiológicos prospectivos, que cubren a un total de 65.000 mujeres gestantes, el Council on Scientific Affairs de la American Medical Association ha emitido un informe (21) en el que se pone de manifiesto que, dependiendo de la población estudiada, la incidencia de FAS oscila entre 1/300 y 1/2.000 de los nacimientos, y en el 30 al 40 por 100 de los niños de madres alcohólicas. Aunque no está claramente definida la dosis mínima de alcohol en la gestación que desencadena el FAS, se sugiere una curva de dosis-respuesta, la cual

depende a su vez de la duración de la ingesta. La cantidad más baja de alcohol que se ha descrito, asociada al desarrollo completo del FAS, ha sido de 75 ml de alcohol diario (equivalente a unas seis botellas de cerveza) durante la gestación, y el período más corto de ingestión ha sido de las primeras seis semanas de embarazo (21).

Las personas que consumen alcohol normalmente son fumadoras, lo cual asocian a veces al consumo de drogas e incluso la malnutrición. La incidencia conjunta de estos factores son también frecuentes en la gestación (22), y obviamente han de tener implicaciones en las alteraciones del desarrollo fetal. Sin embargo, existen ya dos estudios distintos y suficientemente amplios que, mediante técnicas de análisis con regresiones múltiples, llegan a establecer una relación directa e independiente de otros factores, entre el consumo de alcohol y el retraso en el desarrollo postnatal (23, 24).

MECANISMO DE ACCION DEL ETANOL EN LA GESTACION

Desde los trabajos de Nicloux, en 1899 (25), se conoce que el etanol ingerido por la madre alcanza al feto en concentraciones que se aproximan a las de la circulación materna, y está bien demostrado que el etanol cruza libremente la placenta (26). A pesar de ello, no está claro el mecanismo por el que se ejercen los efectos negativos del etanol sobre el feto. No sabemos aún si se trata de una acción directa del etanol o de los productos de su metabolismo (por ejemplo, el acetaldehído) sobre el feto, o es el resultado indirecto de los efectos que ejercen sobre la madre. Cambios en el metabolismo materno producidos por el etanol y/o los productos de su oxidación, lógicamente han de afectar la disponibilidad de nutrientes que normalmente cruzan la placenta para soportar el continuo desarrollo fetal (para revisión sobre adaptaciones metabólicas en la gestación, ver ref. 27).

Tabla I. *Características del síndrome de alcoholismo fetal.*

(American Research Society of Alcoholism, 1979)

-
1. Retraso en el crecimiento pre y post-natal.
 2. Daño del SNC, con signos de anomalía neurológica intelectual y/o en comportamiento.
 3. Alteraciones faciales en, al menos dos de las siguientes características:
 - ~~B) Microcefalia.~~
 - A) Microcefalia.
 - B) Microftalmia y/o fisura palpebrales pequeñas.
 - C) Hipoplasia facial media con:
 - I. Hipoplasia del filtrum.
 - II. Labio superior fino.
 - III. Area maxilar aplanada.
-

Se han realizado numerosos estudios para determinar los efectos teratogénicos del etanol, habiéndose establecido una serie de aspectos tales como la relación dosis-efecto, tiempo de exposición, etcétera (para revisión ver ref. 28 y 29). Aunque de estudios queda escasa duda de que el etanol tiene efectos teratogénicos tanto en humanos como en animales, no es posible concluir si sus efectos son causados por el propio etanol o por el producto inmediato de su oxidación, el acetaldehído. Hay trabajos que enfatizan los efectos teratogénicos del acetaldehído, como factor importante en el desarrollo del FAS (30), pero el tema está aún abierto. En el feto, tanto humano como de rata, las actividades de ADH y ALDH en hígado son muy inferiores a las del adulto (31, 32, 33) y, consecuentemente, la capacidad del hígado fetal para metabolizar etanol y acetaldehído es prácticamente nula (34), como se ha demostrado incluso en humanos (35). Cabría la posibilidad de que el acetaldehído formado a partir del etanol por la madre llegara al feto, ejerciendo sus efectos teratogénicos. Sin embargo, nosotros hemos observado que los niveles circulantes de acetaldehído que se alcanzan en la rata preñada (vein-

tiún días de gestación) a las tres horas de la ingesta de 4 g de etanol/kg de peso corporal son del orden de mil veces, inferiores que los del etanol (45 μ M de acetaldehído frente a 41 mM de etanol), y son prácticamente indetectables en sus respectivos fetos. Estos datos no han sido aún publicados, pero ponen claramente de manifiesto dos aspectos de interés: i) Gran parte del acetaldehído formado a partir del etanol ingerido por la madre no llega a la circulación y/o es rápidamente consumido por los distintos tejidos maternos que poseen ALDH, incluidos sus propios eritrocitos. Y ii) El acetaldehído presente en la sangre materna no llega al feto. Esta conclusión concuerda con la presencia de ALDH en la placenta, lo cual ha sido demostrado tanto en humanos como en la rata (36). Todo ello pone de manifiesto las dificultades que aún existen para comprender el mecanismo de acción del etanol en el desarrollo del FAS, y obliga a buscar modelos experimentales que nos acerquen a su esclarecimiento.

ESTUDIOS REALIZADOS SOBRE LOS EFECTOS DE LA INGESTION DE ALCOHOL EN LA RATA PREÑADA

Con el propósito de llegar a esclarecer algunos de los aspectos pendientes en el conocimiento de la etiología del FAS, nosotros llevamos tres años utilizando la rata preñada como modelo experimental para la ingesta crónica de alcohol. Una parte de los resultados encontrados en este tema los hemos publicado recientemente (9, 10, 37, 40), y en la actualidad seguimos trabajando en el mismo. Algunos de los hallazgos obtenidos pueden resumirse como sigue:

—La ingestión de 25 por 100 de etanol en la rata desde el inicio de la gestación le indujo a una reducción voluntaria de la cantidad de bebida y comida ingeridas diariamente, en una proporción que le igualó a la totalidad de calorías ingeridas por animales controles. A pesar de ello, el in-

cremento de peso corporal de la madre durante la preñez y los pesos corporales de sus crías eran mucho menores en las ratas a alcohol que en sus controles respectivos. Al final de la gestación, los fetos de madres a alcohol presentaban hipoglucemia y una disminución de sus reservas de glucógeno hepático, lo cual les indujo a un incremento del consumo de lípidos, puesto de manifiesto por el aumento de cuerpos cetónicos circulantes (10). La alteración de los fetos de madres tratadas con alcohol se puso también de manifiesto en cambios importantes en la concentración de neurotransmisores cerebrales (38), así como en la propia estructura hepática. Después del nacimiento se mantuvieron, e incluso se incrementaron, las alteraciones observadas en las crías de madres tratadas con alcohol, pero lógicamente estos efectos postnatales podrían estar influenciados por posibles cambios en la lactancia.

— Con el propósito de estudiar la posible disminución en la eficacia de la lactancia por la ingestión materna de alcohol, administramos dosis crecientes de alcohol (del 10 al 25 por 100) en el agua de bebida a ratas hembras, las cuales fueron cruzadas y se mantuvieron con dosis del 25 por 100 de etanol durante la preñez y la lactancia, siendo comparadas con controles que recibieron agua. En el parto se cambiaron las crías, y todas las madres lactaron crías procedentes de controles. Los datos obtenidos (39) ponen de manifiesto que la ingestión de alcohol en la madre da lugar a una intensa inhibición en la producción de leche durante la lactancia, lo cual había sido ya sugerido por estudios en humanos (40), y ha de contribuir activamente a la intensa malnutrición que se observa en las crías. Es lógico pensar que la disminuida disponibilidad de alimento durante la lactancia en las crías de madres que ingieren alcohol, ha de yuxtaponerse a los propios efectos negativos del alcohol durante la fase intrauterina, afectando drásticamente su desarrollo. Era, por tanto, de interés

determinar si la carencia de alcohol en la madre después del parto revertía los efectos producidos en sus crías durante la gestación. Con este propósito hicimos otra serie de experimentos en los que las ratas recibieron durante cuatro semanas dosis crecientes de etanol en la bebida (del 10 al 30 por 100), y se mantuvieron a 30 por 100 de etanol durante la gestación. Un día antes del parto (día 21 de preñez), a la mitad de los animales se les sustituyó la solución de etanol por agua y a la otra mitad se les mantuvo con el mismo tratamiento. Un tercer grupo de animales recibió solamente agua en la bebida durante todo el experimento, siendo considerado como control. Los resultados obtenidos de este estudio se han publicado recientemente (41). De ellos cabe resaltar que cuando los animales se estudiaron a los quince días después del nacimiento, las crías de madres que habían ingerido alcohol hasta el final de la gestación, pero habían sido privadas de él desde el parto, presentaban una recuperación total en peso y talla corporales. Sin embargo, la maduración ósea se encontró significativamente retardada con relación a las crías de las madres controles, y algunos parámetros bioquímicos también se encontraban alterados, como un aumento en los niveles de cuerpos cetónicos circulantes y una disminución en la concentración hepática de glucógeno. Puesto que es importante determinar la duración y/o posible recuperación de este retraso en el desarrollo de las crías de madres que ingirieron alcohol durante la gestación, y de qué forma afecta otros parámetros, en la actualidad estamos repitiendo esta serie de experimentos para mantener los animales hasta fases posteriores de la lactancia y realizar con ellos tests de comportamiento, estudio de la morfología cerebral, y determinación de la concentración de neurotransmisores cerebrales, así como otros parámetros bioquímicos.

De todo este aporte experimental que hemos obtenido, y los datos de la bibliografía en la rata, podemos sacar dos conclusiones bien definidas:

1. Durante la fase gestacional, el feto parece seguir (y sufrir) pasivamente los cambios metabólicos que ocurren en la madre como consecuencia de la ingesta de alcohol, más que participar de forma activa en el metabolismo del mismo.
2. En la fase postnatal hay un importante factor nutricional en las crías de madres alcohólicas, que se suma a los efectos producidos por el alcohol materno durante la gestación. Estos efectos son parcial, pero no totalmente compensados cuando las crías de madres alcohólicas son lactadas por nodrizas, quedando por determinar el tiempo necesario para la total recuperación y los factores que permiten acelerar este proceso.

COMPARACION DEL METABOLISMO DEL ALCOHOL EN HUMANOS Y EN LA RATA

Es evidente que los modelos experimentales del FAS permiten comprender algunos aspectos de la situación en humanos. Sin embargo, la extrapolación de los resultados obtenidos en animales al hombre requiere de unos adecuados estudios comparativos, que lleven a establecer las posibles coincidencias y/o limitaciones. En el caso del metabolismo del etanol y sus consecuencias, es especialmente importante este aspecto, debido a la heterogeneidad y polimorfismo de los enzimas que en él participan, dentro incluso de la misma especie (31, 32, 42).

En los últimos años se ha desarrollado una intensa labor en el estudio de las características y distribución de los enzimas responsables de la metabolización del alcohol y del acetaldehído, esto es, de la alcohol deshidrogenasa y de acetaldehído deshidrogenasa, en distintas especies animales, en las que se incluye la humana (43, 44, 45, 46, 47, 48); sin embargo, faltaban estudios desti-

nados a comparar las propiedades de esos enzimas hepáticos procedentes de la rata, principal animal utilizado en los diversos experimentos del FAS, y de humanos. Esto motivó la realización en nuestro laboratorio de ese estudio comparativo, utilizando para ello muestras de biopsias hepáticas humanas frescas, extraídas para el diagnóstico durante la cirugía abdominal (colecistomía), así como muestras de hígado de ratas sacrificadas bajo anestesia con nembutal. Con respecto a la actividad de alcohol deshidrogenasa, a pH fisiológico de 7,4 ésta es superior en hígado de humanos que en el de ratas (fig. 2); esta diferencia se incrementa cuando el pH del medio es de 8,8 (Figura 2). En este sentido hay que destacar que tanto las biopsias de rata como el 95 por 100 de las muestras humanas estudiadas (procedentes de pacientes europeos) muestran un pH óptimo de actividad alcohol deshidrogenasa de 10,5. Sin

embargo, en, aproximadamente, un 5 por 100 de los casos de las muestras humanas aparece una actividad ADH conocida como «atípica» (49,50), que muestra un pH óptimo de 8,8 y que a pH fisiológico muestra unos valores de actividad enormemente superiores a los de los individuos normales con la actividad típica.

Otras características diferenciales entre ADH de rata y de humanos residen en los valores de K_m y en la sensibilidad a la inhibición con pirazol (9). Así, los valores de K_m son superiores en el caso de las muestras humanas que en las ratas. Esto indica que el sistema en humanos es menos susceptible a la saturación por altas concentraciones de etanol; esto, además, puede que en la rata favorezca una mayor eliminación en forma no oxidada o a través de vías no alternativas de metazolización de etanol, como son el sistema microsomal de oxidación de etanol (MEOS) y/o la catalasa.

El pirazol es un potente inhibidor competitivo de la ADH (51), de gran especificidad y con una K_i que es del orden de 100 veces inferior a la K_m del enzima para el etanol. Nosotros hemos observado que concentraciones muy bajas de pirazol (50 μ) inhiben totalmente a la ADH de hígado de rata, mientras que producen una inhibición del enzima de hígado humano que no es superior del 50 por 100 (9). Estos datos confirman la existencia en el hígado humano de un isoenzima de ADH insensible a la inhibición por el pirazol, lo cual ya había sido descrito (52); al mismo tiempo, los datos demuestran que, a diferencia del hombre, este isoenzima no existe en el hígado de la rata.

Las diferencias interespecíficas también se han observado en la actividad y características cinéticas del otro enzima que controla el metabolismo del etanol, la ALDH. De este enzima se han diferenciado dos isoenzimas, uno de baja K_m y otro de alta K_m . Estos isoenzimas se diferencian, además de por la distinta afinidad por el sustrato, por su localización intracelular, la cual varía del hombre a la rata. Así, mientras que en la rata, el

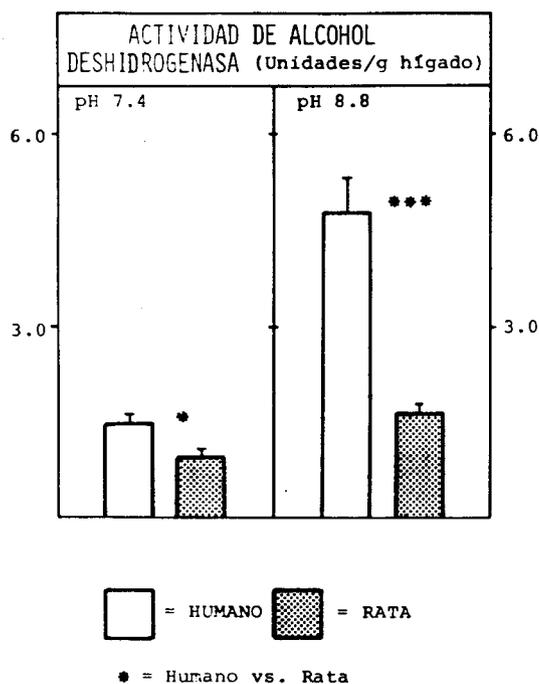


FIG. 2.—Actividades del alcohol deshidrogenasa en hígado humano y de rata, a 25°C y 16,7 mM etanol.

isoenzima de baja K_m se encuentra, principalmente, en las mitocondrias y el de alta K_m en el citosol (46, 53), en el hombre la mayor proporción de ALDH parece encontrarse en el citosol (54), aunque esto no ha sido estudiado con detalle.

Además de la distinta localización intracelular de la ALDH en humanos y la rata, existen diferencias importantes en su actividad. Como se observa en la fig. 3, a pH fisiológico (7,4) y a un pH más óptimo para la actividad del enzima (8,8), la ALDH de baja K_m presenta una actividad ligeramente inferior en el hígado de rata que en el humano. Por el contrario, a ambos pH, la actividad de la ALDH de alta K_m es muy superior en la rata que en el hombre (fig. 3). Los propios valores estimados de las K_m de ALDH hepática también difieren sustancialmente entre la rata y el hombre. Así, mientras que los valores de K_m del isoenzima de alta afinidad (baja K_m) son similares para ambas especies (9-10 μM), la K_m de los isoenzimas llamados de «alta K_m » son muy distintos (1.500 μM en la rata y 30 μM en el hombre). Estas diferencias cinéticas pueden tener consecuencias fisiológicas importantes, en lo referente a la distinta eficiencia en la metabolización del etanol entre ambas especies. Así, por ejemplo, tras la ingestión oral de 0,5 g de etanol/kg de peso corporal en humanos se alcanzan niveles de acetaldehído en sangre del orden de 10 a 20 μM (55). Tenemos que suponer que, dentro del propio hígado, el acetaldehído alcanzará niveles considerablemente más altos a dicho valor circulante, por lo que el enzima de alta K_m llegará a saturarse (ya que la concentración de su sustrato supera con creces a la K_m), no pudiendo transformar al sustrato a la velocidad que se le ofrece. Esto, sin embargo, no ocurrirá en la rata, ya que el valor de la K_m de ALDH es muy superior a la concentración de acetaldehído que puede alcanzarse en sangre, incluso tras la administración oral de 4 g de etanol/kg de peso corporal (datos no publicados), lo que unido a la elevada actividad de este

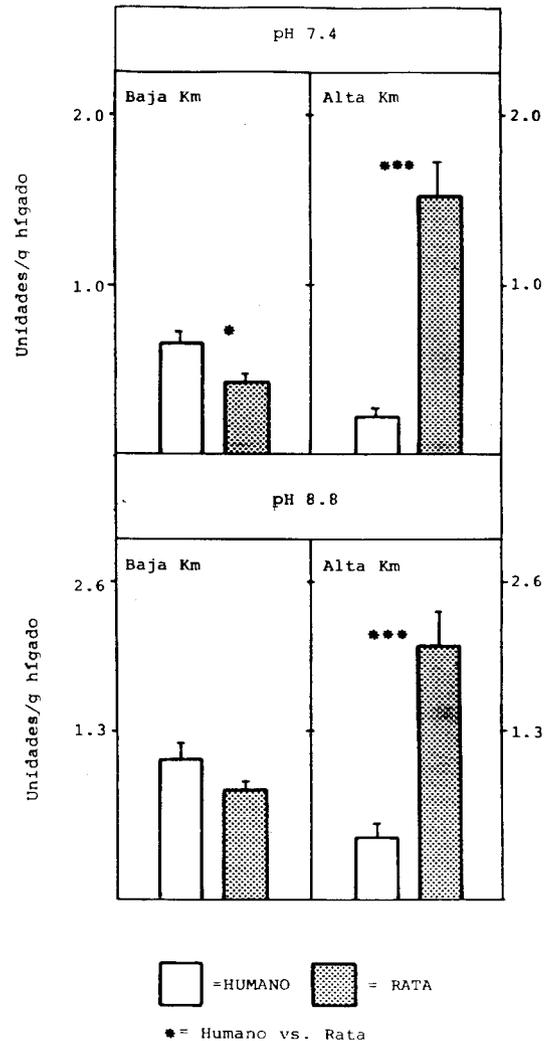


FIG. 3.—Actividades de acetaldehído deshidrogenasa, de alta y baja k_m en hígado humano y de rata, a 37° C.

isoenzima, facilitará la rápida transformación del acetaldehído a acetato.

La diferencia en la cinética de estos isoenzimas entre la rata y el hombre se pone también de manifiesto por su respuesta a la acción inhibitoria del disulfirán. Se ha observado que, en hígado humano, este compuesto inhibe fundamentalmente al isoenzima ALDH de alta K_m (56-58), mientras que en la rata inhibe al isoenzima de

baja Km y es prácticamente inactivo para el de alta Km (46).

A parte de su valor básico intrínseco, estos estudios comparativos de las actividades y características cinéticas de los enzimas del metabolismo del etanol entre el hombre y la rata, tienen el interés de permitir una visión crítica de la posible extrapolación de los resultados entre ambas especies, pudiéndose establecer las causas de la distinta sensibilidad de las mismas a una determinada ingestión de etanol.

COMENTARIOS FINALES

Todavía quedan por esclarecerse numerosos aspectos del metabolismo del etanol en general, y de sus efectos negativos sobre el feto durante la gestación, en particular. Las relaciones entre la ingestión de alcohol y el consumo de drogas, malnutrición, tabaco y factores sociológicos y fisiológicos (hormonas, por ejemplo) están todavía mal conocidas, y requieren de una investigación tanto básica como clínica más extensa.

Cualquier contribución científica sobre la patofisiología del alcoholismo y la bioquímica del etanol contribuirá activamente a la prevención del síndrome de alcoholismo fetal, beneficiando a toda la población y, en particular, a nuestras futuras generaciones.

AGRADECIMIENTO

Los resultados que aquí se presentan han sido obtenidos gracias a una ayuda de la Comisión Asesora de Investigación Científica y Técnica, del Ministerio de Educación y Ciencia.

BIBLIOGRAFIA

- Lieber, C S: En «Medical Disorders of Alcoholism, Pathogenesis and Treatment», C. S. Lieber, ed., W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1982.
- Olegard, R; Sabel, K C; Aronson, M, y col: *Acta Paediatr. Scand.*, 275 (suppl), 112-121, 1979.
- Fernández, A: *Bases Psicosociales del Alcoholismo*, Real Academia de Medicina, Madrid, 1979.
- Pawan, G L S: *Proc. Nutr. Soc.*, 31, 83-89, 1972.
- Dawson, A G: *TIBS*, June, 195-197, 1983.
- Moser, K; Papenberg, J, y Von Wartburg, J P: *Enzymol. Biol. Clin.*, 9, 447-458, 1968.
- Raskin, N H, y Sokoloff, L: *J. Neurochem.*, 19, 273-282, 1972.
- Sjoblom, M, y Morland, J: *Biochem. Pharmacol.*, 28, 3417-3423, 1979.
- Herrera, E; Zorzano, A, y Fresneda, V: *Biochem. Soc. Trans.*, 1983.
- Herrera, E, y Llobera, M: En «Organ-Directed Toxicity Chemical Indices and Mechanisms». Brown, S S, y Davies, D S eds., Pergamon Press, Oxford y N. Y., 1981.
- Chance, B, Greenstein, D S, y Roughton, F J W: *Arch. Biochem. Biophys.*, 37, 3181-3182, 1974.
- Lieber, C S, y De Carli, L M: *J. Biol. Chem.*, 245, 2505-2512, 1970.
- Deitrich, R A: *Biochem. Pharmacol.*, 15, 1911-1922, 1966.
- Weiner, H: *Biochemistry and Pharmacology of Ethanol*: 1, 125-114, Plenum Press, New York and London, 1979.
- Eriksson, C J P; Marselos, M, y Koivula, T: *Biochem. J.*, 152: 709-712, 1975.
- Perman, E S: *Acta Physiol. Scand.*, 51: 68-74, 1961.
- Freinkel, N; Singer, D L; Arky, R A; Bleicher, S J; Anderson, J B, y Silbert, C K: *H. Clin. Invest.*, 42, 1112-1133, 1963.
- Warnen, R H, y Rosett, H L: *J. Stud. Alc.*, 36, 1395-1420, 1975.
- Jones, K L, y Smith, D W: *Lancet*, 2: 999-1001, 1973.
- Jones, K L; Smith, D W; Ulleland, C N y Streissguth, A P: *Lancet*, 1: 1267-1271, 1973.
- Council Report on «Fetal Effects of Maternal Alcohol Use», Council on Scientific Affairs, American Medical Association. *JAMA*, 249: 2517-2521, 1983.
- Hingson, R; Alpert, J J; Day, N; Dooling, E; Kayne, H; Merelock, S; Oppenheimer, E, y Zuckerman, B: *Pediatrics*, 70: 539-546, 1982.
- Streissguth, A P; Barr, H M; Martin, D C, y col: *Alcoholism*, N. Y., 4: 152-164, 1980.
- Silva, V A; Larangeira, R R; Dolnikoff, M, y col: *Neurobehav. Toxicol. Teratol.*, 3: 169-172, 1981.

25. Nicloux, M: *Cr. R. Soc. Biol.*, 51: 980-982, 1899.
26. Bissonnette, J M: *Placenta*, 2: 155-162, 1981.
27. Herrera, E: Investigación y Ciencia (Scientific American), 4: 28-37, 1977.
28. Randall, C L, y Riley, E P: *Neurobehav. Toxicol. Teratol.*, 4: 28-37, 1977.
Teratol., 3: 111-115, 1981.
29. Abel, E L: *Human Biol.*, 54: 421-453, 1982.
30. O'Shea, K S, y Kaufman, M H: *J. Anat.*, 128: 65-76, 1979.
31. Smith, M; Hopkinson, D A, y Harris, H: *Ann. Hum. Genet.*, Lond., 34: 251-271, 1971.
32. Pikkarainen, P, y Raina, N C R: *Nature*, 222: 563-564, 1969.
33. Horton, A A, y Mills, D J: *Mechan. of Ageint and Devel.*, 11: 363-370, 1979.
34. Randall, C L: En «Alcohol and Opiates», Neurochemical and Behavioral Mechanisms, Academic Press, N. Y., 91-107, 1977.
35. Pikkarainen, P H: *Life Sciences*, 10: 1359-1364, 1971.
36. Kouri, M; Koivula, T, y Koivusalo, M: *Acta Pharmacol.*, 40: 460-464, 1977.
37. Mena, M A, y Herrera, E: *J. Neural. Transm.*, 47: 227-236, 1980.
38. Mena, M A; Salinas, M; Martín del Río, R, y Herrera, E: *Gen. Pharmacol.*, 13: 241-248, 1982.
39. Viñas, O; Remesar, X, y Herrera, E: Acta del XIX Cong. Nac. Soc. Españ. Ciencias Fisiológicas, *Abst.* 89, 1982.
40. Cobo, E: *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 115: 817-821, 1973.
E: *Gen. Pharmacol.*, 14: 327-332, 1983.
41. Ludeña, M C; Mena, M A; Salinas, M, y Herrera, E: *Gen. Pharmacol.*, 14, 327-332, 1983.
42. Schenker, T M; Teeple, L J, y Von Wartburg, J P: *Eur. J. Biochem.*, 24: 271-279, 1971.
43. Markovic, O; Theorell, H, y Rao, S: *Acta Chem. Scand.*, 25: 195-205, 1971.
44. Pietruszko, R; Crawford, K, y Lester, D: *Arch. Biochem. Biophys.*, 159: 50-60, 1973.
45. Berger, D; Berger, M, y Von Wartburg, J P: *Eur. J. Biochem.*, 50, 215-255, 1974.
46. Siew, C, y Deitrich, R A: *Arch. Biochem. Biophys.*, 176: 638-649, 1976.
47. Blair, A H, y Bodley, F H: *Can. J. Biochem.*, 37, 265-272, 1969.
48. Kraomer, R J, y Deitrich, R A: *J. Biol. Chem.*, 243: 6402-6408, 1968.
49. Edwards, J A, y Evan, D A P: *Clin. Pharmacol. Therapeutics*, 8: 824-829, 1967.
50. Yoshida, A; Impraim, C C, y Huang, I Y: *J. Biol. Chem.*, 256: 12430-12436, 1981.
51. Theorell, H; Yonetani, T, y Sjoberg, B: *Acta Chem. Scand.*, 23; 255-260, 1969.
52. Li, T K: *Adv. Enzymol.*, 45: 427-483, 1977.
53. Koivula, T, y Koivusalo, M: *Biochim. Biophys. Acta.*, 397: 9-23, 1975.
54. Jenkins, W J, y PETERS, T J: *Clin. Sci. Mol. Med.*, 55: 11P-12P, 1978.
55. Von Wartburg, J P: En «Animal models in Alcoholic Research», 447-443, 1980.
56. Greenfield, N J, y Pietruszko, R: *Biochim. Biophys. Acta*, 488: 35-45, 1977.
57. Harada, S; Misawa, S; Agarwal, D P, y Goedde, H W: *Am. J. Hum. Genet.*, 32: 8-15, 1980.
58. Hempel, J D; Reed, D M, y Pietruszko, R: *Alcoholism: Clin. Exp. Res.*, 6: 417-425, 1982.