

Contribución al estudio de la miopatía alcohólica

José M^a Grau Junyent

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

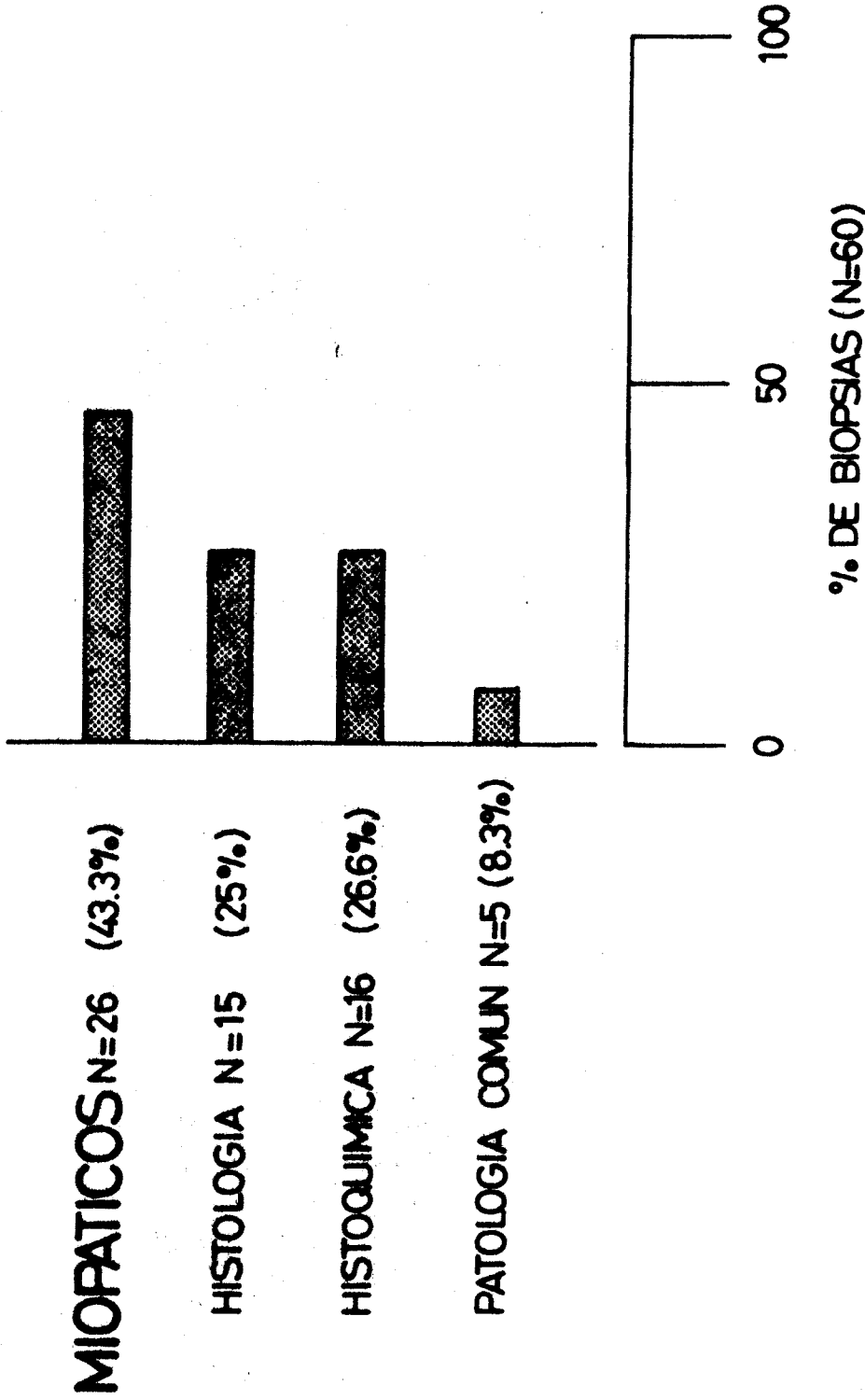
ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tesisenred.net) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados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

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

CONTRIBUCION AL ESTUDIO DE LA MIOPATIA ALCOHOLICA

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

UNIVERSIDAD DE BARCELONA



INCIDENCIA DE MIOPATIA EN LOS 60 PACIENTES ESTUDIADOS

Fig. 33

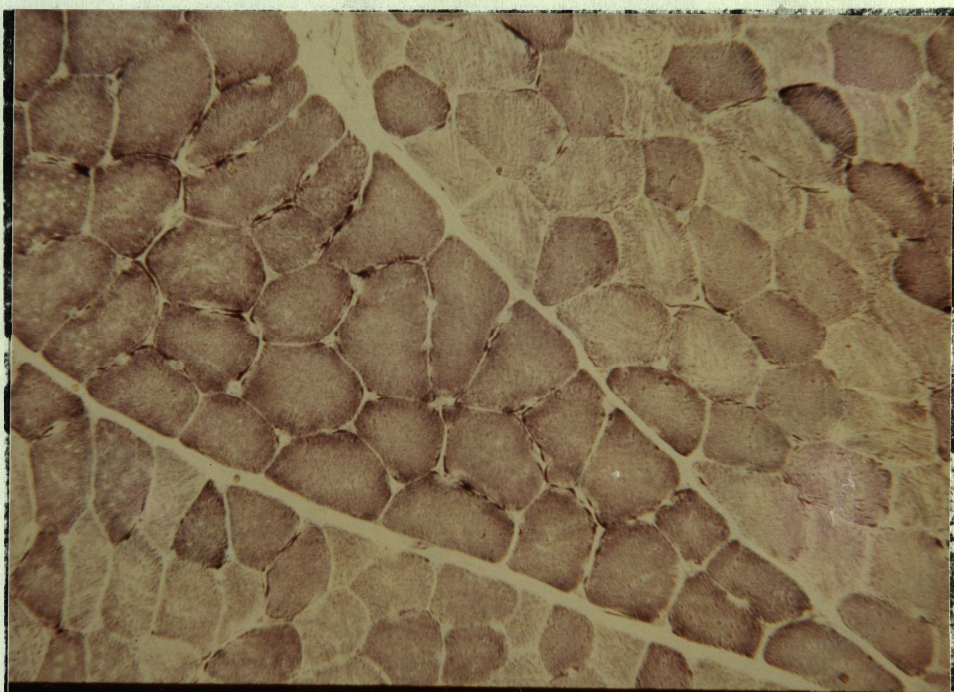


Fig. 34.- Biopsia muscular. Se aprecia un haz de fibras tipo 1 así como la tendencia a la agrupación. Caso nº 43. NADH-TR. 100x.

Mismo caso que la figura anterior. ATP-asa

preincubación pH 4.6.40 x

VII - DISCUSION

La primera dificultad sería el hecho de que el poder recoger con la máxima fiabilidad la ingesta alcohólica de cada uno de nuestros pacientes. Aunque destacamos de la "ventaja" de que nuestro país es el 4º consumidor mundial de bebidas alcohólicas (11), la especial personalidad del sistema alcohólico, en el

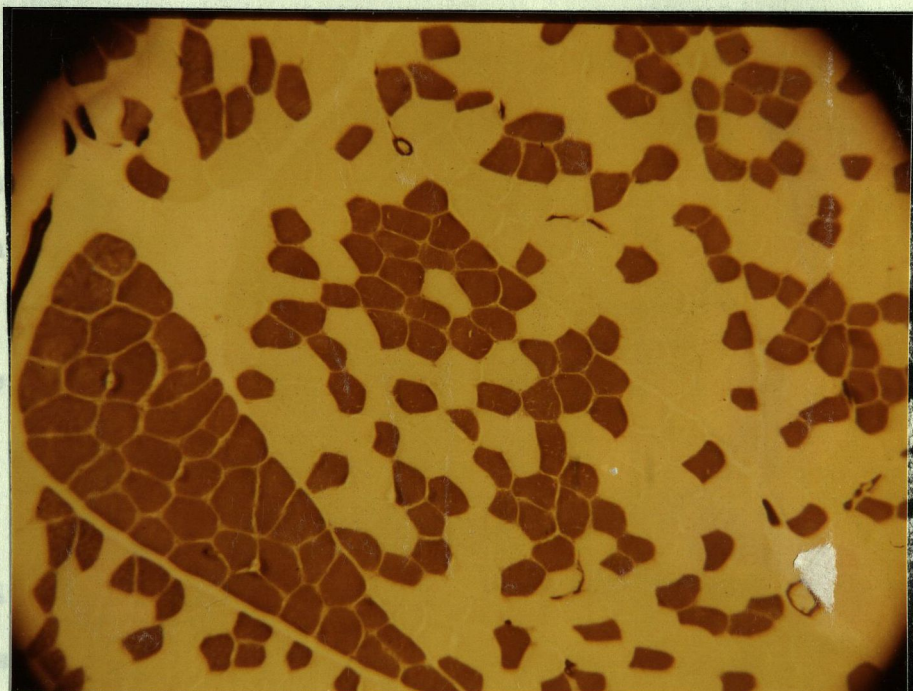


Fig. 35.- Biopsia muscular. Se aprecia un haz de fibras

tipo 1 así como la tendencia a la agrupación.

Mismo caso que la figura anterior. ATP-asa

preincubación pH 4.6.40 x

VII - DISCUSION

La primera dificultad seria al inicio de este estudio fue el poder recoger con la máxima fiabilidad la ingesta alcohólica de cada uno de nuestros pacientes. Aunque disponíamos de la "ventaja" de que nuestro país es el 4º consumidor mundial de bebidas alcohólicas (33), la especial personalidad del enfermo alcohólico, su situación social, a menudo en mitad de una total indigencia, el recelo hacia un facultativo que indaga en su vida, la "normalidad" de la ingesta alcohólica para estos pacientes, la lógica ausencia de una normativa para ingerir una misma cantidad de alcohol diariamente y aún la situación clínica que motivó su ingreso en el hospital (encefalopatía hepática, sd. de Wernicke, etc.) fueron trabas notables a la hora de computar estos datos.

Observamos, después de no pocos esfuerzos que era mucho más fiable la recogida de datos si nos limitábamos a recoger su anamnesis alcohólica durante un espacio corto de tiempo. Un año nos pareció una etapa de tiempo adecuada. Con esta pequeña modificación al realizar el estudio estadístico, observamos que existía una franca relación entre pacientes alcohólicos que durante el último año habían ingerido cantidades superiores a 150 grs. día y el desarrollo de miopatía. Ello puede sugerir que tal vez se requiera este mínimo de ingesta alcohólica durante este plazo de tiempo para que un enfermo alcohólico desarrolle miopatía. El hecho de que los pacientes que ingieren menor cantidad desarrollen menos frecuentemente miopatía aboga en favor del carácter reversible de la miopatía alcohólica crónica. Algunos autores (70) prefieren no

definirse sobre este punto afirmando "la forma crónica de miopatía alcohólica cursa con debilidad proximal, enzimas normales y pronóstico algo incierto".

La magnitud de la ingesta alcohólica en nuestra serie y en las referidas en la literatura no es comparable, ya que la inmensa mayoría de autores seleccionaron a sus pacientes como bebedores importantes, grandes alcohólicos, etc. Incluso en uno de los trabajos revisados de mayor meticulosidad, cuando se afirma que el alcohol inhibe la fuerza de contractilidad muscular al dificultar la unión actina-miosina, se menciona que los niveles de acetaldehído capaces de inhibir esta unión A-M son fácilmente encontrables en cualquier alcohólico (78), pero no se matiza la cantidad de alcohol que ingirieron los pacientes.

En nuestra serie de 60 casos hay un claro predominio del sexo masculino sobre el femenino (59/1). Ello es justificable a nuestro entender por dos razones:

- la especial distribución de la sala de hospitalización donde se llevó a cabo el estudio. Diecinueve camas habilitadas para hombres y seis para mujeres.

- la dificultad en recoger la verdadera ingesta alcohólica en los pacientes de sexo femenino. Si bien ya se han comentado las dificultades que surgían en pacientes alcohólicos, éstas se incrementaban con el sexo femenino.

Debemos resaltar que más de un 50% de los 60 pacientes ingresaron en el Hospital por una complicación intrínseca de su alcoholismo.

En ninguno de los 26 casos en que se detectó miopatía asocia-

da al alcoholismo parece existir otra causa al margen de la ingesta alcohólica, que justifique los hallazgos histológicos (18).

El aspecto puramente clínico de la miopatía que desarrollaron los enfermos alcohólicos es poco valorado por la mayoría de autores sobre todo en estos últimos años en que los estudios ultraestructurales y las exploraciones "dinámicas" musculares son capaces de revelar daño muscular notable con aparente indemnidad clínica. Si a ello le añadimos el handicap de que en la forma crónica de miopatía alcohólica, con debilidad proximal y normalidad enzimática hay frecuentemente coexistencia de alteraciones neuroperiféricas (70), entendemos que la valoración clínica de un déficit de fuerza activa, o la atrofia de un grupo muscular en concreto sea muy arriesgada en el sentido de atribuirle únicamente a miopatía, a neuropatía o a la coexistencia de ambas.

Si bien la exploración física era el principal motivo de trabajo para algunos autores que han estudiado la miopatía alcohólica (16), en nuestros días creemos que deben valorarse únicamente y aún con reservas aquellos datos de exploración física que realmente sean muy sugestivos de miopatía. Debemos mencionar aquí la existencia de fasciculaciones, mioquimias, edema local, dolor a la palpación de las masas musculares y tal vez los fenómenos miotónico y miasténico.

En nuestra serie encontramos atrofia muscular en 3 casos, pero como coexistían datos significativos de polineuropatía, preferimos no valorarlos para no inducir a error.

El aspecto enzimático de la miopatía alcohólica fue en nuestra serie de escaso valor, ya que aunque 12 pacientes presentaron elevación de una o más enzimas, en 11 existía alguna situación pa

tológica que podría justificar tal elevación. Así, se diagnosticó angor en un paciente, hipotermia accidental en otro, hepatitis alcohólica aguda en otro, neumonía atípica en otro, crisis comiciales en tres pacientes y delirium tremens en otros cuatro. Sólo en un caso se registró elevación enzimática sin que existiera otra situación patológica que justificara tal elevación.

Aunque nuestros resultados coinciden con los de otros autores (5, 15, 16, 39, 58, 62) hay alguna controversia al respecto ya que otros investigadores hallan aumentos enzimáticos en la miopatía alcohólica crónica (1, 2, 4, 9, 25, 34, 48, 52, 56, 60), sin embargo, en estos últimos trabajos frecuentemente existe, a nuestro entender, una circunstancia que justifica el aumento enzimático, ya sea el desarrollo de una rabiomiolisis (48), la intoxicación alcohólica aguda en alcohólicos crónicos (52), la hipokalemia (56) o la ingesta pobre en hidratos de carbono (25).

Lo que sí parece que pueda desprenderse de estas observaciones es que los enzimas musculares van a estar elevados en aquellas formas de miopatía alcohólica agudas, ya sea formas generalizadas o localizadas (forma pseudotromboflebítica), aumento que por otra parte va a normalizarse en un par de semanas al dejar la ingesta enólica. En nuestra serie desgraciadamente no hay ningún caso de miopatía aguda. La forma crónica de miopatía alcohólica, a la que corresponden nuestros 26 casos, generalmente no eleva las enzimas musculares.

Se ha propuesto que la gammaGT sería un excelente marcador biológico de alcoholismo (76, 77), sin profundizar en si este alcoholismo implica además hepatopatía, encefalopatía, miopatía, po

lineuropatía, etc. Si bien para esta enzima la mayoría de autores están de acuerdo, no ocurre lo mismo con otros supuestos marcadores biológicos de alcoholismo tales como el ácido alfa amino-butírico (35) o la hidroxiprolina urinaria (32). En nuestra serie la enzima gammaGT estuvo elevada en 51 casos, lo que representa un 85% del total. Cuando se correlacionaron los valores de VCM y γ GT, se vió que existía significación estadística, corroborando lo ya afirmado por otros autores (76).

Se encontró además relación entre la elevación de la gammaGT y la presencia de miopatía asociada al alcoholismo. Es decir, en nuestra serie el aumento de la enzima no sólo tenía relación con el alcoholismo sino además con la existencia de miopatía asociada al mismo. Tal como hemos mencionado anteriormente esta relación no está referida en la bibliografía revisada.

Hemos encontrado una relación entre el consumo de más de 150 grs.día de alcohol en el último año y la elevación de la enzima gammaGT, lo cual hablaría en favor de una relación directa entre el consumo de alcohol y la elevación enzimática.

Detectamos hepatopatía alcohólica histológica en 38 de los 44 pacientes en que se practicó PBH. Esta afectación hepática osciló desde un cierto grado de fibrosis portal, pasando por una esteatosis masiva, hasta una cirrosis hepática con signos de hepatitis alcohólica aguda. No encontramos correlación entre la existencia de miopatía y hepatopatía alcohólicas, lo cual iría en contra de la hipótesis patogenética defendida por algunos autores de que la lesión hepática y muscular serían paralelas (1,10). Dando la razón a estos autores, tal vez un nexo de unión patogenético entre

la afectación hepática y muscular reside en la alteración mitocondrial, ya que es frecuente el hallazgo de megamitocondrias en hígados alcohólicos y es asimismo frecuente el hallazgo de mitocondrias irregulares y más grandes de lo normal en los músculos de los alcohólicos (9, 28, 39, 52, 110, 111). Los porcentajes de coexistencia de miopatía y hepatopatía alcohólicas varían en la literatura oscilando desde 15 de 16 (2), 3 de 12 (4), 2 de 12 (6) hasta 2 de 2 (24). Tal como comentábamos al ocuparnos de la revisión bibliográfica, el carecer de series amplias y prospectivas hace que sea difícil conocer el alcance de la relación entre afectación hepática y muscular por el alcohol.

En 33 pacientes encontramos un aumento (por encima de 99 fl.) del VCM. Este porcentaje creemos que es menor de lo que cabría esperar en una serie de alcohólicos, por haber considerado, según recomiendan los modernos tratados hematológicos (130), como valores patológicos aquellos superiores a 99 fl.

Por el contrario, si consideramos como patológicos valores superiores a 92 fl para el VCM, hallamos que lo presentaban 56 de nuestros 60 pacientes. Sin duda ello refleja que el consumo crónico de alcohol condiciona una macrocitosis en la gran mayoría de casos, aunque la magnitud de la misma sea moderada.

Es bien conocido que la ingesta de gran cantidad de alcohol condiciona un aumento del VCM, generalmente sin anemia, creyendo la mayoría de autores que ello es debido a un efecto medular provocando el alcohol vacuolización de los pronormoblastos (77). Cuando intentamos relacionar en nuestra serie el aumento del VCM con la cantidad de alcohol ingerido no obtuvimos diferencias entre

el grupo que bebió más de 150 gr/día y el que bebió menor cantidad.

Las deficiencias de ác. fólico y los cambios megaloblásticos medulares se encuentran asimismo en aquellos pacientes alcohólicos con grandes ingestas, siendo mucho más infrecuente encontrar déficits de vit. B12. Hay autores (77) que afirman que la administración de ác. fólico en estos pacientes es inefectiva y que la macrocitosia desaparece simplemente por el hecho de suprimir el alcohol. En nuestra serie solo se detectó déficit de ác. fólico en 4 enfermos todos ellos con macrocitosia pero sin ninguna otra relación respecto a la existencia de hepatopatía, de miopatía ni siquiera en relación a la magnitud de la ingesta alcohólica.

En nuestra serie, observamos sin embargo una correspondencia entre la presencia de VCM elevado y la existencia de hepatopatía alcohólica, lo cual creemos que no hace más que traducir que algunos de estos cambios hematológicos se dan en hepatopatías establecidas independientemente de la ingesta reciente de alcohol.

Se encontraron cambios electromiográficos sugestivos de miopatía en 10 casos, de los que pudo encontrarse miopatía histológica o histoquímica en 9 casos. En un caso el EMG fue sugestivo de miopatía y sin embargo ésta no se detectó en el estudio histológico. En este caso el paciente había ingresado en el hospital por un cuadro de delirium tremens, practicándose el estudio EMG al segundo día del ingreso, mientras que la biopsia se demoró dos días más. Ello puede justificar la ausencia de signos de miopatía en la biopsia muscular.

No se han obtenido relaciones significativas al comparar el grupo de pacientes con EMG sugestivo de miopatía y la cantidad -

de alcohol ingerida, presencia de hepatopatía, etc. Lo que a nuestro entender puede desprenderse de estos resultados es que la electromiografía dirigida puede ser una buena técnica de "screening" - en los pacientes con sospecha de miopatía asociada a alcoholismo.

En la bibliografía revisada los datos referentes al estudio electrofisiológico son algo discordantes, ya que autores como Ekbon encuentran EMG con signos miopáticos en 14 de sus 16 pacientes, - mientras que Perkoff (4) solo los halla en 3 de sus pacientes con miopatía crónica. En el estudio experimental de Rubin et al (9) todos los EMG practicados son normales. Serratrice, por mencionar - otro autor (16) solo encuentra positividad EMG en 1 de sus 14 pacientes crónicos. Los porcentajes de fiabilidad de la electromiografía están en relación al grupo de trabajo que los realiza y al tipo de pacientes analizados. Así la rentabilidad es mucho más alta cuando, al igual que ocurría con las enzimas musculares, se analizan enfermos con miopatía aguda. En las formas crónicas de miopatía los porcentajes referidos por los distintos autores varían desde un 7% hasta un 95% según las series. En nuestro trabajo la fiabilidad diagnóstica del EMG alcanzó las cifras del 15%.

Simultáneamente al estudio EMG, se valoró el sistema nervioso periférico mediante la exploración de la velocidad de conducción y de la morfología de los potenciales evocados. Se encontraron alteraciones valorables en 31 casos (más del 50% del total). Cuando se comparó este grupo de pacientes con la ingesta de alcohol, con la presencia de hepatopatía, miopatía, etc., no se hallaron correspondencias significativas. Bibliográficamente, en la serie más amplia revisada (64) se señala la existencia de polineuro-

patía en un 25% de un grupo de 500 enfermos. En esta serie, no se menciona la coexistencia de miopatía. Un porcentaje similar refiere Klinkerfuss (62) al señalar que un 30% de sus 12 enfermos alcohólicos presentaban signos electrofisiológicos de polineuropatía. En nuestro trabajo, de los 26 enfermos que presentaban miopatía, en 12 existían además signos electrofisiológicos de polineuropatía. Histológicamente no se analizaron las posibles correlaciones. Coincidimos con muchos autores en que la coexistencia de miopatía y neuropatía es frecuente en los alcohólicos.

Hemos encontrado signos histopatológicos de miopatía en 26 de nuestros pacientes. Los hallazgos más importantes a nivel histológico han sido la existencia de fibrosis endo o perimisial, el hallazgo de núcleos internos y la presencia de grasa en el endomisio, hallazgos que coinciden con lo que refirieron otros autores (4, 6, 15, 39). El hecho de que en nuestra serie no hubiera ningún caso de miopatía aguda ha hecho que no encontráramos los signos clásicamente más definitivos de miopatía tales como la necrosis fagocitosis, regeneración muscular, etc.

A nivel histoquímico los cambios más frecuentemente hallados son el predominio de las fibras tipo 1, la atrofia selectiva de las fibras tipo 2, la presencia de fibras "apolilladas" y la presencia de depósitos subsarcolémicos, hallazgos asimismo concordantes con los descritos en la bibliografía revisada. (42, 101, 102, 103).

Las distintas proporciones de fiabilidad diagnóstica al considerar las dos técnicas anatomo-patológicas analizadas es un hecho ya conocido. Así Mayer (74) a las 36 semanas de inducir alco-

holismo en sus animales de experimentación, encuentra solo un aumento del nº de núcleos de las fibras, siendo el estudio histoquímico completamente normal. Por extrapolación, pensamos que si hubiéramos podido realizar estudio ultraestructural en nuestros pacientes, la rentabilidad diagnóstica hubiera sido mucho mayor, como ya han demostrado algunos autores (78).

A nivel patogenético parece que la mayoría de autores están de acuerdo en que el daño muscular del alcohol se debe al acetaldehído, en forma de:

- alteración de las mitocondrias, por disminución de su capacidad oxidativa (9). Ello justificaría los agregados tubulares - subsarcolémicos y el apolillamiento de algunas de las fibras, que se observan en las biopsias de los enfermos alcohólicos.

- dificultad en la unión actina-miosina y por tanto disminuyendo la fuerza de contractilidad (78). Habida cuenta de que las fibras tipo 2 son las que mayor actividad ATP-asa presentan, ello tal vez justificaría la atrofia selectiva de estas fibras que presentan los enfermos alcohólicos.

Otro aspecto patogenético muy interesante, aunque no analizado en este trabajo es el de la disminución de glucógeno en las fibras musculares de estos pacientes. Así, hay autores que sostienen que la miopatía alcohólica no es más que una forma del déficit de fosforilasa (enf. de Mc Ardle) aunque reversible (15, 22, 34).

VIII. RESUMEN Y CONCLUSIONES

De la variada patología clínica que presentan los enfermos alcohólicos, una de las menos conocidas es la de su sistema muscular esquelético. Esta miopatía puede cursar clínicamente en forma de un cuadro agudo con rabdomiolisis, en ocasiones grave llegando a condicionar fallo renal agudo, en forma crónica condicionando una atrofia muscular generalmente de distribución proximal, y en forma subclínica definible únicamente por cambios histológicos.

Al plantearnos este estudio nos propusimos averiguar en una serie prospectiva de enfermos alcohólicos la incidencia de miopatía, los parámetros histológicos e histoquímicos que pudieran ser más significativos a la hora de definir esta miopatía y ver por fin en qué medida el desarrollo de miopatía estaba en relación a la afectación hepática y hematológica del alcoholismo crónico.

Para ello analizamos en nuestros pacientes una serie de parámetros clínicos, biológicos y de exploraciones complementarias. Excepto las determinaciones analíticas y el estudio histológico hepático, el resto de pruebas (exploración clínica, biopsia muscular, procesado íntegro de la misma y técnica fotográfica) fueron llevadas a cabo por el autor del trabajo.

Se realizó a todos los enfermos una exploración física dirigida a valorar el sistema neuromuscular; se determinaron las enzimas CPK, Aldolasa, LDH y SGOT, las cuales generalmente se alteran en las enfermedades musculares; se les practicó un estudio electrofisiológico y finalmente se les practicó una biopsia muscular que fue realizada siempre a cielo abierto. Las biopsias se estudiaron con técnicas histológicas e histoquímicas, valorando

en cada una de ellas una serie de parámetros (citados en la metodología general) que bibliográficamente son admitidos como sugestivos de miopatía. La valoración anatómo-patológica fue llevada a cabo sin saber a qué paciente correspondía la biopsia examinada.

De los resultados obtenidos en el presente trabajo se obtienen las siguientes conclusiones:

CONCLUSIONES

- 1.- En nuestra serie de alcohólicos existió una relación entre la ingesta superior a 150 grs. día de alcohol en el último año y el desarrollo de miopatía ($p < 0,025$).
- 2.- No se encontró, en la serie analizada, ninguna relación entre la presencia de niveles séricos anormales de uno o más enzimas musculares (CPK, Aldolasa, LDH, Sgot) y el desarrollo de miopatía alcohólica.
- 3.- Hubo una relación entre la existencia de signos miógenos en el EMG y la evidencia histopatológica de miopatía alcohólica ($p < 0,005$).
- 4.- Los hallazgos histopatológicos (histopatología convencional) más frecuentemente encontrados en esta serie fueron la presencia de fibrosis endo o perimisial, el desplazamiento de los núcleos hacia el centro de la fibra muscular y la existencia de grasa en el endomisio.
- 5.- Los datos histoquímicos más frecuentemente encontrados en esta serie fueron la atrofia selectiva de las fibras tipo 2, el predominio cuantitativo de las fibras tipo 1, el hallazgo de fibras "apolilladas" y la presencia de depósitos subsarcolémicos.
- 6.- De la serie de 60 pacientes alcohólicos, se diagnosticó miopatía alcohólica en 26 casos (43,3%), por criterios histológicos y/o histoquímicos. En 15 pacientes sólo existían datos histopatológicos cuando se emplearon técnicas convencionales (25%). En 16

pacientes (26,6%) sólo se encontraron anomalías histoquímicas. En 5 casos (8,3%) coexistían criterios de miopatía por histopatología convencional e histoquímica. En 9 pacientes (16,6%) se sospechó la existencia de miopatía por criterios electromiográficos. La mayor utilidad diagnóstica se obtuvo combinando las técnicas histopatológicas convencionales y las histoquímicas.

7.- Correlacionando los niveles séricos de gammaGT y la cantidad de alcohol consumido durante el último año no se obtuvo significación estadística. En cambio, existió una clara relación cuando se comparó la ingesta de más de 150 grs. día de alcohol en el último año y el hallazgo de una cifra patológica de gammaGT. ($p < 0,001$).

8.- Existió una relación entre el hallazgo de niveles séricos patológicos de la enzima gammaGT y la presencia de miopatía alcohólica ($p < 0,05$).

9.- No se encontró relación entre un VCM superior a 99 fl. y la ingesta de alcohol día superior a 150 grs. durante el último año. Sin embargo, si se tomaba el valor de VCM superior a 92 fl. con la misma ingesta alcohólica durante el último año, pudo comprobarse que existía una clara relación ($p < 0,025$). Aunque correlacionando el consumo de alcohol en el último año con los valores de VCM no se obtuvo significación estadística, cuando se correlacionaron los valores séricos de gammaGT y los valores de VCM se comprobó que la relación era estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

10.- En la presente serie no hubo relación entre la existencia de miopatía y hepatopatía alcohólicas.

11.- Con esta tesis se demuestra que empleando una metodología diagnóstica depurada, la frecuencia de miopatía relacionada con el alcoholismo es bastante más frecuente de lo que cabe deducir de observaciones más antiguas.

IX. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Hed R., Lundmark C, Fahlgren H, Orell S. Acute muscular syndrome in chronic alcoholism. Acta Med Scand 1962; 171: 585-99.
- 2.- Ekbohm K, Hed R, Kirstein L, Astrom K. Muscular affections in chronic alcoholism. Arch Neurol 1964; 10: 449-58.
- 3.- Nygren A. Serum creatine phosphokinase in chronic alcoholism. Acta Med Scand 1967; 182: 383-7.
- 4.- Perkoff GT, Dioso MM, Bleisch V, Klinkerfuss G. A spectrum of myopathy associated with alcoholism. I. Clinical and laboratory features. Ann Intern Med 1967; 67: 481-92.
- 5.- Lafair JS, Myerson RM. Alcoholic myopathy with special reference to the significance of creatine phosphokinase. Arch Intern Med 1968; 122: 417-22.
- 6.- Klinkerfuss G, Bleisch V, Dioso MM, Perkoff GT. A spectrum of myopathy associated with alcoholism. II. Light and electron microscopic observations. Ann Intern Med 1967; 67: 493-510.
- 7.- Walton JN. Clinical examination of the neuromuscular system. In Walton JN. Disorders of voluntary muscle. London, Churchill Livingstone 1981; 448-80.
- 8.- Gasull MA. La enfermedad alcohólica. 1978, Barcelona, 66-67.
- 9.- Rubin E, Katz AM, Lieber ChS, Stein EP, Puszkis S. Muscle damage produced by chronic alcohol consumption. Am J. Pathol 1976, 83: 449-512.

- 10.- Lieber Ch S. Metabolic effects produced by alcohol in the liver and other tissues. *Adv Intern Med* 1968; 14: 151-99.
- 11.- Isselbacher KJ. Metabolic and hepatic effects of alcohol. *N Engl J Med* 1977; 296:612-6.
- 12.- Edwards RHT, Jones DA, Maunder C, Batra JG. Needle biopsy for muscle chemistry. *Lancet* 1975; 1: 736-40.
- 13.- Edwards RHT. Percutaneous needle-biopsy of skeletal muscle in diagnosis and research. *Lancet* 1971; 2: 593-6.
- 14.- Edwards RHT, Maunder C, Lewis PD, Paerse AGE. Percutaneous needle biopsy in the diagnosis of muscle diseases. *Lancet* 1973; 2: 1070-1.
- 15.- Perkoff GT, Hardy P, Velez-García E. Reversible acute muscular syndrome in chronic alcoholism. *N Engl J Med* 1966; 274: 1277-85.
- 16.- Serratrice G, Toga M, Roux H. Syndromes musculaires proximaux d'évolution chronique survenant chez des éthyliques. *La presse méd* 1966; 74: 1721-2.
- 17.- Mc Ardle B. Metabolic and endocrine myopathies. In Walton JN. *Disorders of voluntary muscle*. London, Churchill-Livingstone, 1974: 726-59.
- 18.- Engel AG. Metabolic and endocrine myopathies. In Walton JN. *Disorders of voluntary muscle*. London, Churchill-Livingstone, 1981; 664-711.

- 19.- Dubowitz V, Broocke MH. Definition of pathological changes seen in muscle biopsies. In: Dubowitz V, Brooke MH: Muscle biopsy: a modern approach. London, WB Saunders, 1973: 74-101.
- 20.- Kissin B. The pharmacodynamics and natural history of alcoholism. In Kissin B and Begleiter M. The Biology of Alcoholism, Plenum Press New York 1974: 1-36.
- 21.- Hillman RW. Alcoholism and malnutrition. In Kissin B and Begleiter M. The Biology of Alcoholism, Plenum Press, New York 1974: 513-81.
- 22.- Pearson CM, Rimer DG, Mommaerts WFHM. A metabolic myopathy due to absence of muscle phosphorylase. Am J Med 1961; 30:502-17.
- 23.- Nygren A. Serum creatine phosphokinase activity in chronic alcoholism, in connection with acute alcohol intoxication. Acta Med Scand 1966; 179: 623-30.
- 24.- Valaitis J, Pilz CG, Oliner H, Chomet B. Myoglobinuria, myoglobinuric nephrosis and alcoholism. Arch Pathol 1960; 70: 195-202.
- 25.- Dimberg R, Hed R, Kallner G, Nugren A. Liver-muscle enzyme activities in the serum of alcoholics on a diet poor in carbohydrates. Acta Med Scand 1967; 181: 227-32.
- 26.- Rozman C. Reflexiones sobre la Medicina Interna en la Universidad. Med Clin 1981; 76: 193-202.
- 27.- Florez G. Complicaciones neurológicas del alcoholismo. Med Clin. 1976; 66: 349-57.

- 28.- Miquel B. Sociogénesis del alcoholismo. Jano; 1979: 13-71.
- 29.- Domènech i Massons J.M. Bioestadística. Métodos estadísticos para investigadores. Herder, 1977. Barcelona.
- 30.- Fahlgren H, Hed R. Lundmark C. Myonecrosis and myoglobinuria in alcohol and barbiturate intoxication. Acta Med Scand 1957; 158: 405-12.
- 31.- Alexander CS. Miocardiopatía alcohólica. Jano; 1978.
- 32.- Patouillard G, Farjanel J, Cordier S, Bayle JJ, Frey J. Discussion de l'intérêt du dosage de l'hydroxyprolinuric chez les alcooliques chroniques. Ann Biol Clin 1978; 36: 19-22.
- 33.- La diabetes y el alcoholismo. XIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna. Granada 1978.
- 34.- Perkoff GT. Acute and chronic myopathy in chronic alcoholism. Clin Res 1966; 14: 179.
- 35.- Shaw S, Lue SL, Lieber ChS. Biochemical tests for the detection of alcoholism: comparison of plasma alpha-amino-butyric acid with other available tests. Alcoholism: Clin and experiment res 1978; 2: 3-7.
- 36.- Burch GE, Walsh JJ. Cardiac insufficiency in chronic alcoholism. Am J Cardiol 1960; 6: 864-74.
- 37.- Wendt VE, Wu C, Balcon R, Doty G, Bing RJ. Hemodynamic and metabolic effects of chronic alcoholism in man. Am J. Cardiol 1965; 15: 175-84.

- 38.- Brooke MH, Kaiser KK. Some coments on the histochemical charac-
terisation of muscle ATP-ase. Journ Histochem and Cytochem 1969; 14:
431-2.
- 39.- Perkoff GT. Alcoholic myopathy. Annu Rev Med 1971; 22: 125-32.
- 40.- García San Miguel J. Miopatías. Med Clin 1969; 52: 185-97.
- 41.- Ettinger PO, Lyons M, Oldewurtel HA, Regan TJ. Cardiac conduc-
tion abnormalities produced by chronic alcoholism. Am Heart J 1976;
91: 66-78.
- 42.- Chui LA, Neustein H, Munsat TL. Tubular aggregates in subcli-
nical alcoholic neuropathy. Neurology 1975; 25: 405-12.
- 43.- Lynch PG. Acute cardiomyopathy with rhabdomyolysis in chronic
alcoholism. Br Med J 1976; 1: 44.
- 44.- Valdes EF, Mancini D, Poyatos ME. Cardiomiopatía alcohólica
no beribérica. Rev Clin Española 1975; 138: 189-92.
- 45.- Kiessling KH, Pilström L, Bylund AC, Piehl K, Saltin B.
Effects of chronic ethanol abuse on structure and enzyme activities
of skeletal muscle in man. Scand J Clin Lab Invest 1975; 35: 601-7.
- 46.- Suominen H, Forsberg S, Heikkinen E, Osterback L. Enzyme ac-
tivities and glycogen concentrations in skeletal muscle in alcoh-
olism. Acta Med Scand 1974; 196:199-202.
- 47.- Nygren A, Sundblad L. Lactate dehydrogenase isoenzyme pa-
tterns in serum and skeletal muscle in intoxicated alcoholic. Ac-
ta Med Scand 1971; 189: 303-7.

- 48.- Seneviratne BIB. Acute cardiomyopathy with rhabdomyolysis in chronic alcoholism. *Br Med J* 1975; 4: 378-80.
- 49.- Alvarez Sala JL Urban MA, Sicilia JJ, Fernández F, Serrano R, Espinós D. Aspectos hematológicos del alcoholismo. *Med. Clin* 1979; 72: 558-65.
- 50.- Chui LA, Munsat TL, Craig JR. Effect of ethanol on lactic acid production by exercised normal muscle. *Sch Med* 1978; 1: 57-61.
- 51.- Teräsväinen H, Juntunen J, Eriksson K, Larsen A. Myopathy associated with chronic alcohol drinking. Histological and electrophysiological study. *Virchows Arch Path Anat and Histol* 1978; 378: 45-53.
- 52.- Walsh JC, Conomy AB. The effect of ethyl alcohol on striated muscle: the clinical and pathological observations. *Aust N Z J Med*; 1977; 7: 485-90.
- 53.- Otomo E, Okazaki A, Kamei F. A case of hypokalemic myopathy in chronic alcoholism. *J Transp Med* 1977; 31: 118-23.
- 54.- Rubenstein AE, Wainapel SF. Acute hypokalemic myopathy in alcoholism. A clinical entity. *Arch Neurol* 1977; 34: 553-5.
- 55.- De Grandis D, Fiaschi A, Tomelleri G. Chronic alcoholic and corticosteroid myopathy. *Lancet* 1977; I: 1261.
- 56.- Khurana R, Kalyanaraman K. Hypokalemic vacuolar myopathy of chronic alcoholism. A histological and histochemical study. *Dis Nerv Syst* 1977; 38: 287-9.

- 57.- Rassouli ME, Ikeda H, Otsuki S. Hypokalemic myopathy due to chronic alcoholism. *Fol Psych Neurol Jap* 1976; 30: 505-15.
- 58.- Rossouw JE, Keeton RG, Hewlett RH. Chronic proximal muscular weakness in alcoholics. *S Afr Med J* 1976; 50: 2095-8.
- 59.- Knochel JP, Cohen M, Anderson R, Carter N, Cotton J, Elms J. Muscle composition in alcoholic myopathy. *Clin Res* 1976; 24: 589.
- 60.- Oh SJ. Alcoholic myopathy, electrophysiological study. *Electrom Clin Neurophysiol* 1976; 16: 205-18.
- 61.- Song SK, Rubin E. Ethanol produces muscle damage in human volunteers. *Science* 1972; 175: 327-8.
- 62.- Stahl J, Reichel G, Muehlau G. Alcohol injury of nerve and muscle. *Z Ges Inn Med* 1976; 31: 149-53.
- 63.- Galen RS, Gambino SR. Isoenzymes of CPK and LDH in myocardial infarction and certain other diseases. *Pathobiol Ann* 1975; 5: 283-315.
- 64.- Posokhov VV, . Neurological changes in patients suffering from chronic alcoholism. *Sov Med* 1975; 38: 95-100.
- 65.- Haferkamp G. Neurological complications of chronic alcoholism. *Dtsch Med Wschr* 1976; 101: 55-9.
- 66.- Seneviratne 88. Acute cardiomyopathy with rhabdomyolysis in chronic alcoholism. *Br Med J* 1975; 4: 378-80.

- 67.- Kiessling KH, Pilstrom L, Bylund AC. Effects of chronic ethanol abuse on structure and enzyme activities of skeletal muscle in man. *Scand J Clin Lab Invest* 1975; 35: 601-7.
68. Jordo L, Olsson R, Zetergren L. Effects of long term administration of alcoholic beverages on the kidney, heart, skeletal muscle and pancreas of rats. A histological study. *J. Std Alcoh* 1975; 36: 1131-8.
- 69.- Puszkin S, Rubin E. Adenosine diphosphate effect on contractility of human muscle actomyosin: inhibition by ethanol and acetaldehyde. *Science* 1975; 188: 1319-30.
- 70.- Worden RE, Pattern of muscle and nerve pathology in alcoholism. *Ann N Y Acad Scie* 1976; 273: 351-9.
- 71.- Coevoet B, Fournier A, Anfrejak M. A cause of acute renal failure not to be overlooked rhabdomyolysis caused by self crushing of a limb during an alcoholic coma. Two cases. *Sem Hop Paris* 1974; 50: 2789-94.
- 72.- De Maio D, Alberti GG, Mauri A, Nielsen NP. Polyneuritis in gastrotomized alcoholics. *Riv Sper Freniat* 1974; 98: 301-23.
- 73.- Stal J, Reichel G, Degenhardt T. Electromyographic and electroneurographic findings in chronic alcohol abuse. *Psychiatr Neurol Med Psychol* 1974; 26: 279-86.
- 74.- Maier RF, . Recent studies in man and animal of peripheral nerve and muscle dysfunction associated with chronic alcoholism. *Ann N Y Acad Sci* 1973; 215:370-2.

- 75.- Prasad P, Tabatznick B, Kotler MN. Recurrent acute alcoholic myopathy simulating deep vein thrombosis in association with cardiomyopathy and parasystolic ventricular tachycardia. Hopkins Med J 1974; 134: 226-32.
- 76.- Whitehead TP, Clarke CA, Whitfield AGW. Biochemical and haematological markers of alcohol intake. Lancet 1978; I: 978-81.
- 77.- Kristenson H, Trelle E, Eriksson S, Hanik L, Hood B. Serum gamma glutamyltransferase in alcoholism. Lancet 1977; I: 609.
- 78.- Rubin E. Alcoholic myopathy in heart and skeletal muscle. N Engl J Med 1979; 301: 28-33.
- 79.- Grisolia S, Guerri C. Bases moleculares de la intoxicación alcohólica. II Congreso Mundial de Psiquiatría Biológica. Barcelona 1978.
- 80.- Mayer RF, García-Mullin R. Peripheral nerve and muscle disorders associated with alcoholism in Kissin B, Begleiter H (eds). The Biology of alcoholism. New York. Plenum Press Inc., 1972; 2: 21-65.
- 81.- Lazarides E, Revel JP. La base molecular del movimiento celular. Investigación y Ciencia 1979; 52-66.
- 82.- Edwards R, Young A, Wiles M. Needle biopsy of skeletal muscle in the diagnosis of myopathy and the clinical study of muscle function and repair. N. Engl J Med 1980; 302: 261-71.
- 83.- Ferrer I. Enfermedades del músculo estriado. Biopsia muscular (1): aspectos generales. M.I.R. 1980; 2: 3-11.

- 84.- Laurenco R. Alcoholic myopathy. N Engl J Med 1979; 301: 1239.
- 85.- Faris A, Reyes MG, Abrams BM. Subclinical alcoholic myopathy: electromyographic and biopsy study. Trans Am Neurol Assoc 1967; 92: 102-6.
- 86.- National Council on Alcoholism. Criteria for the diagnosis of alcoholism. Am J Psychiat 1972; 129: 127-35.
- 87.- Griffiths PD, Serum levels of ATP : Creatine phosphotransferase (creatine Kinase): The normal range and effect of muscular activity. Clin Chim Acta 1966; 13: 413-20.
- 88.- Brody IA, Hatcher MA. Origin of increased serum creatine phosphokinase in tetanus: An isoenzyme analysis. Arch Neurol 1967; 16: 89-93.
- 89.- Knutsson E. Effects of ethanol on the membrane potential - and membrane resistance of the frog muscle fibers. Acta Physiol Scand 1961; 52: 242-53.
- 90.- Israel-Jacard Y, Kalant H. Effect of ethanol on electrolyte transport and electrogenesis in animal tissues. J. Cell Comp Physiol 1965; 65: 127-132.
- 91.- Lieber Ch S, De Carli LM. The role of the hepatic microsomal ethanol oxidizing system (MEOS) for ethanol metabolism in vivo. J. Pharmacol Exp Ther 1972; 181: 279-87.
- 92.- Duchenne GB. Arch Gen Med 1868, 11: 179. Citado por Edwards RHT (12).

- 93.- Bergström J. Scand J Clin Lab Invest 1962, 14 suppl. 68 Cita-
do por Edwards RHT (12).
- 94.- Paul F. Uber einen Fall von paralytischer Hemoglobinuria beim
Menschen. Wien Arch inn Med 1924; 7: 531.
- 95.- Kaufman RP, Barry PE. Rhabdomyolysis with myoglobinuria. Re-
port of a case. N Engl J Med 1959; 260: 430-2.
- 96.- Gillet RL, . Primary myoglobinuria, N Engl J Med 1959; 260:
1156-60.
- 97.- Ahmed SS, Levinson GE, Regan TJ: Depression of myocardial
contractility with low doses of ethanol in normal man. Circula-
tion, 1973; 48:378.
- 98.- Spodick DH, Pigott VM, Chrife R. Preclinical cardiac mal-
function in chronic alcoholism. N Engl J Med 1972; 287:677.
- 99.- Wendt VE, Ajluni R, Bruce TA. Acute effects of alcohol on
the human myocardium. Am J Cardiol 1966; 17: 804.
- 100.- Gailis L, Verdy M: The effect of ethanol and acetaldehyde
on the metabolism and vascular resistance of the perfused heart.
Can J Biochem 1971; 49: 227.
- 101.- Engel WK, Bishop DW; Cunningham GG, Tubular aggregates in
type II muscle fibers: Ultrastructural and histochemical correla-
tion. J Ultrastruct Res 1970; 31:507.
- 102.- Morgan-Hughes JA, Mair WGP, Lascelles PT: A disorder of mus-
cle associated with tubular agregates. Brain 1970; 93: 873.

- 103.- Johns TR, Campa JF, Adelman LS: Familial myasthenia gravis with tubular aggregates treated with prednisone. Neurol (Minneap.) 1973; 23: 426.
- 104.- Orrenius S, Ericsson JLE: On the relationship of liver glucose 6 phosphate to thr proliferation of the endoplasmic reticulum in phenobarbital induction. J. Cell Biol 1966; 31: 243.
- 105.- Rubin E, Hutterer F, Lieber ChS: Ethanol increases hepatic smooth endoplasmic reticulum and drug metabolizing enzymes. Science 1968; 159: 1469.
- 106.- Erlenborn JW, Pilz CG. Paroxysmal myoglobinuria associated with cardiomegaly and electrocardiographic abnormalities. Jour Am Med Assoc 1962; 181: 111.
- 107.- Regan TJ. Ethyl alcohol and the heart. Circulation 1971; 44: 957-963.
- 108.- Martin HE: Clinical magnesium deficiency. Ann NY Acad Sci 1969; 162: 891-900.
- 109.- Myerson RM., Lafair JS. Alcoholic muscle disease. Med Clin N Amer 1970; 54: 723-30.
- 110.- Myerson RM. Metabolic aspects of alcohol and their significance. Med Clin N Amer 1973; 57: 925-40.
- 111.- Klein H, Harmjanz D. Effect of ethanol infussion on the ultrastructure of human myocardium. Postgrad Med J 1975; 51: 325.
- 112.- Raskin NH. Alcoholism or acetaldehysm ? N Engl J Med 1975; 51: 325.

- 113.- Schreiber SS, Briden K, Oratz M, Rothschild MA. Ethanol, aceteldehyde and myocardial protein synthesis. J Clin Invest 1972; 51: 2820.
- 114.- Mendelson JH, Ogata M, Mello MK: Effects of alcohol ingestion and withdrawal on magnesium states of alcoholics: Clinical and experimental findings. Ann NY Acad Sci 1969; 162: 918-33.
- 115.- Martin JB, Eckel RE, Craig JW. Hypokalemic myopathy in chronic alcoholism. Neurology 1971; 21: 1160-8.
- 116.- Gross EG, Dexter JD, Roth RG: Hypokalemic myopathy with myoglobinuria associated with licorice ingestion. N Engl J Med 1966; 274: 602-6.
- 117.- Mohamed SD, Chapman RS, Crooks J: Hypokalemia, flaccid quadraparesis and myoglobinuria with carbenoxolone. Brit Med J 1966; 1: 1581-2.
- 118.- Forshaw J. Muscle paresis and hypokalemia after treatment with duogastrone. Brit Med J 1969; 2: 674.
- 119.- Van Horn G, Drori J, Schwartz FD. Hypokalemic myopathy and elevation of serum enzyme. Arch Neurol 1970; 22: 335-41.
- 120.- Casey EB, Lequesne. Electrophysiological evidence for a distal lesion in alcoholic neuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiat 1972; 35: 624-30.
- 121.- Schneider R. Acute alcoholic myopathy with myoglobinuria. South Med J 1970; 63: 485.

- 122.- Puszkin S, Rubin E. Effects of ADP, ethanol and acetaldehyde on the relaxing complex of human muscle and its absorption by polystyrene particles. Arch Biochem Biophys 1976; 177: 574-84.
- 123.- Rubin E, Lieber Ch S Acción del alcohol sobre el hígado humano. En. El hígado y sus enfermedades. Barcelona Ed Científico Médica 1978; 279-288.
- 124.- De Carli LM, Lieber ChS. Fatty liver in the rat after prolonged intake of ethanol with a nutritional y adequate new liquid diet. J Nutr 1967; 91: 331-6.
- 125.- Rubin E, Lieber ChS. Early fine structural changes in the human liver induced by alcohol. Gastroenterology 1967; 52: 1-13.
- 126.- Rubin E, Lieber ChS. Alcohol induced hepatic injury in non alcoholic volunteers. N Engl J Med 1968; 278: 869-76.
- 127.- Cumming RLC, Goldberg A. Efectos metabólicos del alcohol. Clínica Endocrinológica 1979. Barcelona 195-209.
- 128.- Lindenbaum J, Hargrove RL. Thrombocytopenia in alcoholics. Ann Inter Med 1968; 68: 526-32.
- 129.- Cowan DH. Trombokinetik studies in alcohol-related thrombocytopenia. Journ Lab Clin Med 1973; 81: 64-76.
- 130.- Rozman C, Feliu E, Grañena A, Montserrat E, Vives-Corrans J.L. Síndrome anémico. En Hematología. Salvat 1981: 25-53.
- 131.- Kidd G, Brondic P. The Motor Unit. A Review Physiotherapy 1980; 66: 146-52.

132.- Isch F. En Electromyographie. II Parte 1963; Ed. Doin Paris;
66-147.

(043) 82
GRA 