



## La Farmacología del alcohol

### ARGENTINA

El alcohol es una sustancia muy conocida, que se usa mucho en países industrializados y que genera el problema del alcoholismo. Esta sustancia en dosis bajas actúa como un ansiolítico, y es por esto que es utilizada por un gran número de personas para controlar la ansiedad y la tensión; en dosis altas produce problemas no sólo al individuo sino también a la sociedad porque se asocia con accidentes y hechos de violencia.

El alcohol es una sustancia de bajo peso molecular (46), por lo tanto, es una sustancia que pasa fácilmente por las membranas de manera que cuando se ingiere alcohol este empieza a ser absorbido a nivel de la boca, esófago y estómago, pero el principal sitio de absorción es el intestino porque es aquí donde se encuentra la mayor superficie de contacto.....no hay barreras para el alcohol. El alcohol se absorbe siguiendo una cinética de primer orden, más alcohol entra al organismo mientras más se tome.

Respecto a su distribución, el alcohol llega a todo el organismo por lo que su volumen de distribución es de 42 litros, que es +/- la cantidad de agua que hay en el organismo. El alcohol no se fija a ningún tejido ni se une a las proteínas del plasma y pasa fácilmente la barrera hemato-encefálica y la placentaria.

El alcohol se elimina principalmente por biotransformación a nivel del hígado, el 90% del alcohol es biotransformado en el hígado, y el otro 10% es biotransformado en otros tejidos como el corazón, cerebro y pulmón, siendo una pequeña parte excretado como tal por el sudor y orina.

El primer metabolito del alcohol es el acetaldehído (accho) que es un metabolito muy reactivo.

La principal vía de biotransformación es a través de la **alcoholdehidrogenasa** (adh), que es una enzima citosólica que trabaja con NAD el cual transforma a NADH. Este sistema se satura rápidamente con el alcohol porque la cantidad de alcohol que se ingiere es muy alta.

Una segunda vía pero de importancia menor, es el sistema microsomal semejante al que se vio con relación a los otros fármacos; en este caso se denomina **MEOS** por Microsomal Hepato? Oxidation Sistem, y este sistema como todo sistema microsomal requiere de NADPH que se transforma en NADP y existe consumo de oxígeno. Este sistema microsomal se induce por el consumo crónico de alcohol, por lo tanto, adquiere importancia cuando el consumo de alcohol es crónico o cuando las

ingestas son muy altas.

Un tercer sistema es el sistema de la **catalasa** el que sólo adquiere importancia cuando las ingestas de alcohol son muy altas.

En estas tres vías de oxidación del alcohol tenemos como producto al accho, y este accho es oxidado posteriormente por la **aldehidodeshidrogenasa** de la que existen varias isoenzimas siendo la más importante la que se encuentra a nivel de la mitocondria. Esta enzima requiere NAD que es transformado en NADH, y el metabolito que se adquiere de la metabolización del accho es el **acetato**. Este acetato sale a la circulación y es transformado por los tejidos periféricos a CO<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O.

Cuando se ingiere alcohol, prácticamente no se encuentra accho en la sangre y esto es debido a la gran eficiencia que posee la aldehidodeshidrogenasa.

¿Qué pasa con la alcoholemia cuando se ingiere alcohol?

El alcohol fue una de las primeras sustancias en determinar su concentración en la sangre.

El alcohol es una sustancia poco potente, por esto para llegar a sentir el efecto del alcohol se deben consumir gramos, por lo tanto, siempre se va a ver que las alcoholemias están expresadas en gramos/litros.

Cuando se estudian las alcoholemias se ve que van aumentando los niveles de alcohol obteniéndose una C<sub>máx</sub> alrededor de los 60 a 90 minutos después de su ingesta y luego desciende en forma lineal hasta llegar a una concentración sanguínea de 0.1gr/lit, y en este momento la curva se hace asintótica. Esto se debe a que el alcohol satura el sistema de enzimas ya que la cantidad de alcohol que se toma para poder tener efecto es muy alta.

El hecho de que la curva de descenso sea lineal indica que el alcohol es eliminado siguiendo una cinética de orden 0, lo que significa que se está eliminando una cantidad constante de alcohol que se estima en alrededor de 7 a 10 gramos de alcohol por hora, los que en un individuo son 100 a 120 mg/kg./hr. Basta con que se desature la enzima para que la eliminación siga una cinética de primer orden.

La determinación de las alcoholemias se basa en que el alcohol es eliminado siguiendo una cinética de orden 0, de tal forma que si hay un accidente de tráfico en un determinado momento (t<sub>1</sub>), y la determinación de la alcoholemia se le realiza un tiempo después (t<sub>2</sub>) por extrapolación se podrá saber que alcoholemia tenía en t<sub>1</sub>. Importante es recalcar que este método es sólo una medida de aproximación ya que puede ser que los niveles plasmáticos aun no se encuentren en la parte lineal de la curva, pero nosotros lo interpretamos como si así fuera.

Existe una relación entre la cantidad de alcohol que hay en la sangre y el efecto que produce en el individuo:

0.25 gr/lit: Sin efectos

0.5 gr/lit: Alteraciones sensitivas. El individuo se vuelve más desinhibido, más locuaz con una actitud discutidora.

1 gr/lit: Incoordinación motora. Nistagmus. Se observa que se pierde un 30% de habilidades para realizar un test (¿cuál será? no tengo idea).

Existe un 30% más de posibilidades de sufrir un accidente.

1.5 gr/lit: El 90% de los individuos presentan claros signos de intoxicación los que se caracterizan por momentos de euforia alternados con melancolía, agresividad/sumisión.

3 gr/lit: Aparece el sueño. Se puede llegar al coma.

5 gr/lit: Muerte por parálisis motora. Existen algunos individuos que pueden mantenerse respirando con 7 gr/lit.

Cuando las alcoholemias están entre 0.5 y 1 gr/lit se dice que el individuo está bajo los efectos del alcohol, pero si se está sobre 1 gr/lit se dice que el individuo está ebrio y pasa al juzgado del crimen.

La cantidad de alcohol necesaria para llegar a los 0.5 gr/lit (momento en que empiezan los efectos) es de 2 a 3 tragos considerando que cada trago tiene 8 gr de alcohol.

Un individuo adulto de 70 kg tiene alrededor de 42 litros de agua, de tal manera que para tener 0.5 gr/lit debo calcular por regla de tres:

0.5 gr..... 1 litro

X gr..... 42 litros

X= 21 gramos de alcohol (2 a 3 tragos).

Veamos ahora con un pisco de 35 grados. 35 grados de alcohol significa que hay 35 ml de alcohol en 100 ml de bebida, y si consideramos que la densidad es de 0.8, multiplicando la densidad por el volumen tenemos la masa:  $35 \times 0.8 = 28$  gr. O sea, al tomar 100 ml de un pisco de 35 grados estamos tomando 28 gramos de alcohol, cantidad suficiente para alcanzar los 0.5 gr/lit. De esta manera se puede calcular para todas las bebidas alcohólicas conociendo su graduación.

Estos resultados se obtienen cuando se ingiere de una sola vez y con el estómago vacío. Si se toma poco a poco y sin el estómago vacío las alcoholemias son menores.

Las alcoholemias son una medida inexacta para evaluar el estado de un individuo ya que hay algunos que se pueden tomar un vaso y quedar completamente mareados (guatón Vity), y otros se pueden tomar 3 vasos y no les pasa nada.

¿Cómo actúa el alcohol?

El alcohol es un depresor general del sistema nervioso central, actúa igual que un anestésico, pero cuando las cantidades de alcohol son moderadas el alcohol produce efectos ansiolíticos, antitensionales, produce relajación, alegría y esto debido a que primero deprime los centros inhibitorios y deja seguir actuando a los centros excitatorios. (creo que en esta parte la doctora anduvo confundiendo un poco las cosas, mi humilde opinión es que primero se produciría esta alegría por la depresión de los centros inhibitorios y después vendría el efecto ansiolítico por las razones que se explican a continuación).

En general, el alcohol no actúa como la mayoría de los fármacos en relación a un determinado receptor, hasta el momento es desconocido el mecanismo exacto de acción del alcohol pero se ha observado que actúa en los receptores GABA A potenciando los efectos del GABA, y por lo tanto, produce un efecto ansiolítico.

¿Esa inhibición es dependiente de la dosis?

Si, en dosis bajas inhibe los centros inhibitorios pero a dosis más altas inhibe centros excitatorios predominando el sueño. Se ha visto también, que el alcohol puede bloquear los canales de calcio voltaje dependiente y con esto se inhibe la liberación de neurotransmisores.

El alcohol inhibe también la función del glutamato sobre su receptor NMDA (N-metildiaspartato). El glutamato es un neurotransmisor excitatorio que actúa sobre el receptor NMDA que se piensa estaría involucrado en la plasticidad y la memoria, es por esto que se postula que el alcohol interfiere en los procesos de aprendizaje y memoria. Esta serían las tres principales teorías de acción del alcohol.

Cuando el individuo comienza a ingerir repetitivamente alcohol, empieza a generar tolerancia lo que obliga al individuo a consumir cantidades cada vez mayores para alcanzar el efecto que estaba buscando. Esta tolerancia es en parte metabólica porque el alcohol genera inducción del sistema microsomal, pero esta tolerancia metabólica no es tan importante como la tolerancia tisular siendo esta la responsable que el individuo deba ir ingiriendo dosis cada vez mayores. Junto a esta tolerancia se va generando una dependencia física, ya que el organismo se va adaptando al alcohol. Por otro lado el alcohol va creando una dependencia psíquica sobretodo en individuos más predispuestos, los que comienzan a organizar su vida en torno al alcohol; esta es la principal causa que lleva al alcoholismo cuyo mecanismo no se conoce.

La dependencia de tipo física que va paralelo con el aumento de tolerancia se caracteriza en que cuando se deja de consumir alcohol se genera un síndrome de privación en que sus principales signos guardan relación con un efecto de sobreestimulación del SNC.

Signos del síndrome de privación

Sudoración Temblores

Sed Insomnio

Cefaleas Agitación

Nauseas y vómitos Irritabilidad

Anorexia Taquicardia

Delirium tremens

Estos síntomas desaparecen si se ingiere nuevamente alcohol lo que crea un círculo vicioso.

La primera columna corresponde a signos menores, cuando la ingesta a sido muy alta por un período muy prolongado aparecen signos de la segunda columna siendo su máxima expresión el delirium tremens el que se caracteriza por convulsiones, delirio y alucinaciones pudiendo llegar a ser mortal.

¿De que manera se pueden tratar estos síntomas?

Generalmente esto se trata con Benzodiazepinas debido a que hay una dependencia cruzada con las benzodiazepinas. El diazepam es una benzodiazepina ansiolítica de efecto largo, dura aproximadamente 12 horas y así se va administrando primero 60mgr al día, disminuyendo posteriormente a 30mgr con la finalidad de controlar las manifestaciones de la privación al alcohol. Cuando el síndrome de privación es muy leve basta con hidratar y aportar Tiamina.

Efectos agudos del alcohol: en dosis moderadas (10 a 20 gr) se produce una vasodilatación debido a que el alcohol actúa sobre el centro termoregulador, lo que da la sensación de calor; se produce también taquicardia. Esto es causa de muerte ya que el individuo se duerme a la intemperie y se muere de hipotermia.

El consumo de alcohol produce aumento de la secreción gástrica y por ende, de HCl lo que lleva a gastritis.

Aumenta la diuresis porque antagoniza la ADH.

El alcohol aporta energía, 7 calorías por gramo, por esto los alcohólicos consumen poco alimento.

En el hígado el alcohol ejerce un efecto tóxico debido principalmente a su metabolización.

Las enzimas a cargo de la metabolización del alcohol necesitan NAD y lo transforman a NADH, de tal forma que en la oxidación del alcohol se producen grandes cambios en el estado redox del hepatocito, hay más NADH que NAD. Esto determina un aumento del ácido láctico porque el pirúvico con el NADH forman ácido láctico, lo que puede llevar a una acidosis metabólica. Junto a

esto hay una disminución de la excreción del ácido úrico (hiperuricemia), es muy común que el alcohólico tenga gota. Este estado redox produce también una hipoglicemia que se nota mucho más ya que el alcohólico no come. Existe una inhibición de la oxidación de los ácidos grasos esto va a llevar al depósito de ácidos grasos en el hígado lo que a la larga aparecerá como hígado graso.

Al existir una inducción del sistema microsomal vamos a tener una mayor cantidad de acetaldehído, además, hay un aumento en el consumo de oxígeno lo que lleva a una hipoxia del tejido hepático, aumentando la formación de radicales libres determinado así la lipoperoxidación del tejido hepático.

El alcohol cuando es metabolizado por el sistema microsomal va a interferir en el metabolismo de otros fármacos. Cuando se consume en forma aguda va a disminuir el metabolismo de los fármacos, por el contrario, si se utiliza en forma crónica debido a la inducción enzimática es que se va a aumentar el metabolismo de los fármacos.

Habíamos visto que todas las vías de metabolización del alcohol generan acetaldehído. Este es un metabolito muy reactivo, a medida que se va formando va alterando la polimerización de los microtúbulos hepáticos, lo que lleva a la retención de proteínas y H<sub>2</sub>O que genera una hepatomegalia, el hepatocito se transforma en una "pelota". Existe también un daño mitocondrial lo que disminuye la peroxidación de las membranas, es un verdadero círculo vicioso. Se produce una depleción del glutatión. Además, el acetaldehído puede formar aductos con hemoglobina y proteínas generando antígenos que forman anticuerpos contra el acetaldehído. Estos aductos que se forman entre el alcohol y hemoglobina y otras proteínas, son complejos con enlaces covalentes muy firmes y en este momento se están ocupando para detectar por método antígeno-anticuerpo a los individuos que son alcohólicos y lo niegan. Todo esto lleva al hígado graso, que en muchos individuos va a evolucionar hacia una hepatitis alcohólica terminando en cirrosis hepática.

El uso crónico de alcohol va a producir una cardiomiopatía con disminución de la contractilidad y la aparición de arritmias. En dosis tóxicas produce una severa depresión cardiovascular. El uso crónico puede generar daño neurológico irreparable y llevar a la psicosis de Wernicke y Korsakoff que es un estado demencial con pérdida de la memoria.

Los estudios radiológicos en los alcohólicos crónicos muestran con relativa frecuencia disminuido de tamaño el cerebelo, y la zona ventricular se ve abultada lo que contribuye a la pérdida de la memoria. Se postula que se debería a una falta de tiamina, ya que al tratar estos pacientes con tiamina en algo mejoran su estado.

El síndrome alcohólico fetal

- Déficit de crecimiento pre y postnatal.
- Microcefalia.
- Malformaciones cráneo-faciales.
- Déficit mental, problemas de aprendizaje, trastornos psiquiátricos (en el adulto)
- Anomalías cardíacas y auditivas.
- Hipotonía muscular.
- Ptosis, miopía, estrabismo.
- Orejas asimétricas.
- Hipoplasia mandibular.
- Pómulos pequeños.

Estos signos aparecen cuando la madre tomó durante el embarazo 50gr de alcohol por día, aunque algunos de estos síntomas pueden aparecer tomando sólo 40gr por semana.

Tratamiento del alcoholismo.

El alcoholismo es una enfermedad muy difícil de tratar y se debe hacer desde varios puntos de vista: social, médico y psiquiátrico.

En primer lugar debemos tratar el síndrome de privación, y en esto se utiliza:

-Diazepam: por la dependencia cruzada que tiene con el alcohol.

-Clonidina y Propanolol: como en el síndrome de privación hay muchos síntomas de sobreestimulación adrenérgica se han usado estos fármacos para disminuir la actividad adrenérgica.

Una vez que ha pasado el síndrome de privación se debe iniciar la psicoterapia, y se debe disminuir la ingesta. Para este último efecto se utiliza el Disulfiram o Antabus que inhibe el metabolismo del acetaldehído inhibiendo a la aldehidodeshidrogenasa, y así aumenta el acetaldehído en la sangre. Esto lleva a una reacción de gran desagrado para el paciente.

En algunos lugares se utiliza la Apomorfina que induce vómitos, entonces se produce un acondicionamiento por parte del paciente que termina rechazando el alcohol, esto es un tratamiento bastante drástico, más usado en los consultorios bien periféricos. Hoy en día, esta de moda la Naltrexona que interfiere en el agrado por beber, el paciente no siente agrado al beber y de esta manera va disminuyendo el consumo.

Cuando el individuo está en tratamiento con disulfiram y bebe experimenta una serie de reacciones:

-A los 30 min. aparece una vasodilatación en cara, cuello y tórax.

-Disnea, náusea y vómitos.

-Sensación de pulsación en cabeza y nuca.

-Taquicardia, transpiración y confusión mental.

Todos estos síntomas son extremadamente intensos.

Existen algunos individuos que genéticamente presentan disminuida la acción de la aldehidodeshidrogenasa, por lo tanto, cuando beben presentan estos síntomas aunque en menor grado. El 50% de los japoneses presentan este fenómeno.

Hay algunos fármacos que tienen efecto disulfiram, por lo que es importante advertir al paciente que utiliza estos fármacos a no beber por las posibles molestias que le podría generar. Estos son:

-Cefaperazona (cefalosporina).

-Griseofulvina (antimicótico).

-Tolbutamida y Clorpropamida (hipoglicemiantes orales).

-Metronidazol.

**FUENTE:** Cuadernos de Bioética/Drogas/Alcohol <http://www.drogas.bioetica.org/drohol2.htm>

