

## Revisiones

### **Interacciones entre bebidas alcohólicas y fármacos. Riesgos de los fármacos en pacientes alcohólicos(\*)**

FRANCESC FREIXA I SANFELIU

Médico especialista en Neurología y Psiquiatría

Comité Médico-Social de la Asociación Alcohólicos Rehabilitados

Hospital Clínico Barcelona

Jefe de la Unidad de Drogodependencias del Instituto Catalán de la Salud.

Generalitat de Catalunya. Barcelona (España).

#### **RESUMEN**

*Se hace un breve repaso conceptual de la enfermedad alcohólica y de las consecuencias biometabólicas sobre el sistema nervioso central y hepáticas de la ingestión de bebidas alcohólicas, con especial atención a las propiedades xenobióticas del alcohol etílico. Se incide especialmente en la 'inducción enzimática' y en la 'neuroadaptación', bases de las reacciones adversas, erráticas, inesperadas, peligrosas y negativas de la administración conjunta de determinados fármacos y bebidas alcohólicas, tanto en el bebedor 'normal' de la Europa del Sur como en el paciente alcohólico. Se hace especial hincapié en los riesgos de determinados psicofármacos en pacientes alcohólicos activos, en alcohólicos clínicos en tratamiento, en alcohólicos abstinentes y en alcohólicos sintomáticos.*

**Palabras Clave:** Alcohol. Alcoholismo. Consecuencias biometabólicas. Psicofármacos. Marcadores biológicos. Neuroadaptación.

\*Parte de esta Revisión se debe a la invitación para participar sobre este tema, de Prosalud-Asociación Ejidense para el Tratamiento y Prevención del Alcoholismo, en las III Jornadas sobre Drogodependencia Alcohólica. Convención 95. Fed. Centros Andaluces Trat. Alcoholismo (Al-Andalus), El Ejido (Almería), celebradas el 21 y 22 de octubre de 1995.

#### **CORRESPONDENCIA A:**

Francesc Freixa

C/. Nicaragua, 61-63, 4.º - 1.ª

08029 Barcelona (España) Tel. (93) 439 98 69

## SUMMARY

*We have done a brief review of alcoholic disease and the biometabolic results on the Central Nervous System and on the liver by the ingestion of alcoholic drinks, paying attention to the xenobiotic property of ethylic alcohol. We have listened to the 'enzymatic induction' and to the 'neuroadaptation', base of adverse, erratic, unexpected, dangerous and negative reactions from the joint administration of fixed medicines and alcoholic drinks, as well as for the 'normal drinker' in Southern Europe or for the alcoholics. We stressed about the risk of certain medicines in active alcoholic, in alcoholics in treatment, in withdrawal patients and in symptomatic alcoholics.*

**Key Words:** Alcohol. Alcoholism. Biometabolic results. Medicines. Biological markers. Neuroadaptation.

## RÉSUMÉ

*On repasse brièvement le concept de maladie alcoolique et des conséquences biométaboliques sur le système nerveux central et sur le système hépatique lors de l'ingestion de boissons alcooliques, en valorant tout spécialement les propriétés xénobiotiques de l'alcool éthylique. On porte une attention particulière à "l'induction enzymatique" et à la 'neuroadaptation', bases de réactions contraires, erratiques, inattendues, dangereuses et négatives de l'ingestion simultanée de certains médicaments et de boissons alcooliques, autant chez le 'buveur normal' du Sud de l'Europe que chez le malade alcoolique. On met tout particulièrement l'accent sur les risques que présentent certains médicaments chez les malades alcooliques actifs, chez les malades alcooliques abstinents et chez les malades alcooliques symptomatiques.*

**Mots Clé:** Alcool. Alcoolisme. Conséquences biométaboliques. Médicaments. Marqueurs biologiques. Neuroadaptation.

## 1. INTRODUCCION

Ante todo, recordar que en España después de la post-guerra, (tanto la del 1936-39, como la del 1939-45), tras haberse ya iniciado el primer envite al alcoholismo en el Hospital Psiquiátrico Padre Jofrede Valencia en Madrid en las estructuras administrativas de la entonces denominada Dirección General de Sanidad y en Barcelona el Servicio de Psiquiatría del Hospital Clínico, no fue hasta casi unos diez años después que la Universidad no retomó el problema del alcoholismo. Hay que señalar que los grandes tratados de psiquiatría, con alguna excepción, habían marginado de su contenido todo el largo trayecto patológico anterior y causal de la clínica y de la anatomía patológica cerebral tan concienzudamente descritos, de las encefalopatías alcohólicas (de Morel, Wernicke-Korsakoff,

demencia pseudoparalítica, mielinosis pontina, Marchiafava-Bignami, etc.). Desde mediados del siglo XIX, y en la Península Ibérica prácticamente hasta la década de los años sesenta, ésta era la situación real en el abordaje del alcoholismo. Recordemos que el primer tratado de psiquiatría convencional y académica que abordó el problema del alcoholismo con amplitud y diversificación como conflicto psicopatológico antes del deterioro intelectual y neuropatológico, fue el del Profesor F. Alonso Fernández, ya en su primera edición de 1968.

Es cierto que en aquellos años, en Valencia, el Dr. Emilio Bogani había desarrollado por una parte el abordaje clínico-terapéutico, y en Madrid el Dr. Joaquín Santodomingo evaluaba el impacto del uso de las bebidas alcohólicas en la salud pública de los ciudadanos del estado español -en

la Dirección General de Sanidad (PANAP). Gracias a ello fue posible que diversos profesionales (médicos, asistentes sociales, psicólogos, etc.) en el curso de la década 1960-1970, fueran incorporándose a los distintos equipos de tratamiento que con una gran precariedad material, pero con entusiasmo, polarizaron el estudio de la enfermedad alcohólica. (Bogani, E. 1975; Santodomingo, C. J. 1970, 1979).

## 2. CONCEPTO DE ENFERMEDAD ALCOHOLICA

No vamos a realizar un repaso histórico; nos limitaremos, a reseñar cómo ha sido conceptualizado el alcoholismo después de finalizada la Segunda Guerra Mundial en la región geopolítica denominada "occidental".

En 1945, la Academia de Medicina de Francia, definió como alcoholismo 'el consumo de alcohol que sobrepase un gramo de alcohol por kilogramo de peso corporal y día', añadiendo como es esperable en un país vitivinícola: 'o sea 3/4 de litro de vino de 10° por un hombre de 70 Kgs. de peso y 1 litro si es un trabajador que realiza un trabajo de fuerza'.

En 1950, la OMS consideraba alcoholismo, en un primer informe, 'toda ingestión que exceda al consumo alimenticio tradicional (?) y corriente o sobrepase el marco general de los hábitos sociales propios del medio considerado, cuales quiera que sean los factores etiológicos responsables y sea cual sea la etiología de dichos factores: herencia, constitución física o influencias psicopatológicas o metabólicas adquiridas'.

'Es alcohólico el individuo que ha perdido la libertad de abstenerse o de detenerse en beber', decía Pierre Fouquet en 1950 (Fouquet, 1950).

En 1951, y en un segundo informe, la OMS decía: 'Los alcohólicos son bebedores excesivos, en los cuales la dependencia del alcohol es tal que pueden presentar o un trastorno mental detectable o manifestaciones que afectan a la salud física y mental; sus relaciones con los otros y su comportamiento social y su economía, en principio,

no se alteran significativamente pero en todo ello se presentan desórdenes que son los pródromos de los futuros trastornos de este género'.

En 1960 Jellinek definía alcoholismo como 'todo uso o abuso de bebidas alcohólicas que origina un perjuicio al individuo, a la familia o la sociedad' (Jellinek, 1960).

Y por consiguiente: 'Es alcohólico todo aquel que evidentemente se perjudica a sí mismo a su familia y a la sociedad a causa del uso o abuso de bebidas alcohólicas sin que sea probable hacérselo comprender y sin que pueda controlar su tendencia al hábito de la ingesta'. (Piqueras, F. 1973).

En 1972, Feighner y colaboradores establecen unos criterios de diagnóstico, en Estados Unidos:

El alcoholismo se intenta definir como mínimo por tres síntomas de estos cuatro grupos:

- Síntomas de abstinencia, historia de complicaciones médicas asociadas al alcohol, amnesias típicas enólicas (*black out*), embriagueces frecuentes.

- Incapacidad de parar la ingesta, consumo matutino precoz, consumir alcohol en situaciones impropias o inadecuadas (en las que habitualmente no se consumen bebidas alcohólicas).

- Detenciones (intervención policial y/o judicial), conflictos asociados a peleas, conducción del automóvil, problemas laborales; todo después de la ingestión de bebidas alcohólicas.

- El afectado admite que consume demasiado; la familia u otras personas le han indicado que el consumo de bebidas alcohólicas le afecta negativamente; pierde amigos, se siente culpable de sus consumos. (Feighner et al. 1972).

Este primer intento cuajó en 1975 con los *Research Diagnostic Criteria* (RDC) de Spitzer y cols. que serían el germen del DSM-III. (Spitzer, et al. 1975, 1978).

El National Council on Alcoholism (NCA) norteamericano define alcoholismo

en 1976 como 'una dependencia progresiva y crónica y/o trastornos patológicos orgánicos, en su conjunto consecuencia directa o indirecta de la ingesta de bebidas alcohólicas'. (Meyer, 1988).

En 1976, conscientes de las dificultades de definir operativamente la 'dependencia', Edwards y Gross intentan definir la 'alcohol dependencia' como un complejo sindrónico en el cual, provisionalmente, consideran que tiene que existir:

1. Un consumo con características cada vez menos flexibles.
2. Una búsqueda significativa de la bebida.
3. Aumento de la tolerancia (factor bioquímico).
4. Síntomas repetidos de abstinencia (consecuencia del factor bioquímico).
5. Alivio al evitar la abstinencia ingiriendo bebidas alcohólicas. (consecuencia del factor bioquímico).
6. Sentimiento subjetivo de una fuerza interna que hace inevitable beber.
7. Desaparición de todas las manifestaciones con la abstinencia persistente.

Estos autores en trabajos posteriores propondrán que la dependencia sea entendida como un *continuum* de severidad y que se distinga de las consecuencias secundarias o trastornos o síntomas incapacitantes, tanto en la esfera de la conducta como en la somática. Intentan que se comprenda que el síndrome de dependencia al alcohol (SDA) implica simultáneamente un proceso biológico y de aprendizaje; sostienen que sus características son universales y se da en todas las culturas; pero señalan que existe un espectro de 'problemas asociados al consumo de alcohol' que se expresan de forma diversa según las culturas. Ponen como ejemplo los 'modelos' de los países europeos vitivinícolas y los escandinavos, sustancialmente diferentes en la expresión de los problemas asociados al consumo de bebidas alcohólicas y del alcoholismo.

En 1977 la American Medical Association (AMA) lo define, aún, como 'una enfermedad, que se caracteriza por un dete-

riorio significativo, consecuencia directamente asociada a un consumo de alcohol repetido y excesivo'. (AMA, 1977).

La gran inflexión en el mundo anglófono se produce en 1980, aceptando determinados puntos de vista de algunas publicaciones europeas y determinadas discusiones de los Comités Técnicos de la OMS anteriores casi en dos décadas al año citado. Al iniciarse el proceso de generación del DSM-III, Feighner y Spitzer dan a la cuestión un *giro copernicano* para la psiquiatría convencional anglófona (no en España, puesto que algunos clínicos habían sostenido desde hacía años parte de los supuestos teóricos del 'cambio'; esta posición era resultado de la observación práctica, contraria incluso para determinadas teorizaciones de la Europa continental y para algunas 'escuelas' u orientaciones psicológicas). Los citados autores incluyen el alcoholismo -como es lógico y coherente, y como posteriormente el estudio prospectivo de Vaillant reconfirmará-, entre los trastornos asociados o vinculados a la utilización de sustancias tóxicas en la Europa continental denominadas 'toxicomanías', y no como una subcategoría de los trastornos de la personalidad.

Puede hoy parecer una paradoja, pero ello significó cambiar la percepción del conflicto de relación con las bebidas alcohólicas, considerado en la psiquiatría convencional, tradicionalmente como algo asociado exclusivamente a determinadas características personales, incluyendo la significación casi categórica del supuesto e hipotetizado factor genético o de predisposición. De hecho Feighner y Spitzer resituaban la Enfermedad Alcohólica Primaria (EAP) o SDA en el marco de la Epidemiología y de la Salud Pública, como habían sostenido Lederman (1956, 1964), Edwards, (1982) y otros muchos. La exposición será pues un factor determinante en la posible policausalidad etiológica, como en todas las drogodependencias, y las bebidas alcohólicas incluido el vino desde sus posibles 8 a 14 grados, son el factor causal, teniendo que evaluarse, como en el tabaco o los opiáceos, la accesibilidad y disponibilidad como factores de riesgo y modificando substancialmente, por

lo tanto, todos los supuestos teóricos y prácticos de la prevención.

Un somero análisis desde 1972 hasta la actualidad de investigaciones sobre modelos etiológicos, nos haría navegar por un proceloso mar de supuestos y especulaciones que en la mayoría de ocasiones se da en profesionales que o no tienen una experiencia persistente y continuada en el abordaje clínico de los pacientes alcohólicos o los estudios son, en muchas ocasiones, ejercicios académicos puntuales. Intentaremos citar aquellos estudios que no adolezcan de teorización y especulación y procedan con una metodología de investigación fiable.

En 1972 Omen y Motulsky intentan coordinar lo genético y lo ambiental. Admiten la existencia de factores múltiples que proponen investigar, como:

- Susceptibilidad a los efectos agudos del etanol.
- Particularidades individuales del metabolismo.
- Adaptación celular al etanol.
- Procesos cognitivos y de aprendizaje (socioculturales).
- Características individuales de susceptibilidad en las complicaciones comportamentales y en las patologías médicas somáticas.

Se presupone un modelo multifactorial de interacción genotípica-ambiental, que en el mundo anglófono se denominará 'psico-farmacogenético'.

Cloninger y colaboradores en 1979 y en unas condiciones ambientales norteamericanas de giro sociocultural a la magnificación de la genética, intentan especular sobre un modelo genético, en el que se postula una poligenesia con heterogenia de la etiología genética entre los individuos, proponiendo un modelo de alcohólico más susceptible a los factores ambientales (monofactorial) y otro multifactorial en el que genética y ambiente interactúan (Cloninger 1979; 1981).

Goodwin en 1979, que había codirigido investigaciones sobre gemelos hacía unos

años, defendía un modelo multifactorial genético y ambiental.

En 1980, Radouco-Thomas y colaboradores, proponen un modelo 'eco-farmacogenético', en el cual la interacción del genotipo con el ambiente es inevitable, y contrariamente a los supuestos anglosajones, explicitan la existencia de expresiones diversas para la enfermedad alcohólica. La clínica -sostiene- nos indica que existen multiplicidad de subtipos de alcohólicos. (Radouco-Thomas et al., 1980).

En el mismo año, Schuckit, aunque defiende un modelo genético poligénico, admite que el entorno o ambiente, por sí mismo, representa factores muy potentes que 'pueden ser protectores o contrariamente predisponen al alcoholismo'.

En 1983, Milam y Ketchman publican los resultados de sus investigaciones sobre las diversas politipologías genéticas del acetaldehído, resultado inexorable del metabolismo del alcohol etílico; y las particularidades genéticas de las iso-enzimas del aldehído deshidrogenasa (ALDH) en la catabolización del acetaldehído defienden estas diversidades como factor monocausal de la enfermedad alcohólica primaria, naturalmente si existe exposición previa.

En el mismo año (1983) Propping discute no la realidad del efecto farmacogenético del alcohol y del acetaldehído y sus iso-enzimas sobre el sistema nervioso central (SNC), sino cómo es posible su expresión y aparición. E insiste en la poligenia y heterogeneidad de la etiología genética que precisa para su expresión estímulos ambientales.

En 1985, Goodwin da un vuelco a su concepción dual genético-ambiental y al reestudiar recientes aportaciones sobre estrategias para el estudio farmacogenético de la dependencia al alcohol de Crabbe en 1984, replantea el alcoholismo de hermanos, hermanas y sus padres.

Expone los aspectos multifactoriales genético-ambientales, pero insiste que se precisa una imperiosa necesidad de la interacción genotipo-ambiente para que se exprese la polisintomatología alcohólica, y

priorizará como factores ambientales a los socioculturales.

A pesar de las aportaciones de Goodwin, Cloninger insiste en 1986-1987, tipificar dos modelos de alcoholismo que ningún investigador posterior podrá replicar.

Donovan en 1986, propone un modelo más universalizable. Defiende la posible presencia de los denominados por él 'factores de riesgo primarios', que pueden ser:

1. Claramente hereditarios o constitucionales.
2. Déficits psico-estructurales. (neuro-psicológicos)
3. Factores socioculturales.

Para la expresión de los mismos se precisan mediadores que faciliten su activación. Cita como posibles factores mediadores:

- El déficit psico-estructural de una personalidad antisocial (?) o la 'debilidad generalizada del ego' (en contradicción con el estudio prospectivo de Vaillant, 1983).

- La clase social del padre adoptivo.
- la edad en el momento de la adopción.
- Los hábitos familiares.

En realidad, en función de los hábitos de ingestión de alcohol, Estados Unidos intenta aún defender un 'modelo de abuso' y un 'modelo de dependencia' separados, como si no pudieran ser en muchas ocasiones expresión de un *continuum* procesual, aunque ello no sea inexorable.

Finalmente, Radouco-Thomas y colaboradores en 1988, intentan hacer compatible alcoholológicamente (es decir, desde la globalidad), la multitud de propuestas expresadas, haciendo notar que los factores socioculturales del medio en el que trabaja el investigador y su acervo cultural matizan, siempre, los resultados de la investigación. Si el aprendizaje clínico-médico presupone que las enfermedades dan sintomatología diversa según la 'raza' (entendida ésta de la forma más rígida como *genética*, como sucede en Estados Unidos), los investigadores darán un sesgo genetista a sus trabajos.

Sí se acepta, como sucede en la Europa continental, que determinados factores genéticos sólo se pondrán de manifiesto si existe una potente exposición y que ésta es indiferente a ser caucásico, asiático o iberoamericano, y que lo significativo es el constructo cultural para expresar la conflictiva relación individuo-bebidas alcohólicas, que en su proceso evolutivo puede llegar a manifestarse como EAP o SDA, sin o con síntomas de enfermedades alcohólicas secundarias (EAS).

Los conocimientos actuales permiten, a nuestro criterio razonablemente, aceptar que:

a) El fenotipo puede, mediante el genotipo, expresar a nivel de la neurona y/o a nivel del hepatocito una cierta vulnerabilidad, que se manifestará *sólo* con la exposición.

b) La dependencia nunca es *ex vacuo*; es el resultado de un efecto bioquímico inmediato por intermediarios biomoleculares. Incluso determinado nivel de vinculación (leve) podría darse en la intoxicación aguda como efecto inmediato. Se ha postulado o especulado (dada la experimentación animal con el GABA, la dopamina, las endorfinas, etc.) que el consumo persistente es un factor significativo de riesgo, puesto que:

1. Las peculiaridades del metabolismo ADH/ALDH pueden significar lo que Milam y Ketcham (1983) explicitan en su obra *Under the influence: a guide to the myths and realities of alcoholism*, insistiendo que la dependencia no es un fenómeno sin actividad bioquímica y sin memoria neuroadaptativa.

2. Insistir en el estudio del acetaldehído y las iso enzimas de la ALDH (Crabbe y Harris, 1992).

3. Profundizar en el estudio de la tetraiso-quinoleína y similares (Davis y Walsh, 1970).

4. Estudiar el papel de la adenociclasa en el proceso (Mochly-Rosen et al., 1988).

Hay que recordar que en la EAP o SDA, la tolerancia tiene una doble vertiente: la neuroadaptativa (alteración de la membrana

neuronal) y la metabólico hepática, que a su vez puede también alterar los sistemas neurobiológicos. Este modelo, modificado de Radouco-Thomas y colaboradores (1988), no excluye ningún factor psicosocial, socio-cultural, cognitivo o personal en la vertiente de la exposición epidemiológica, imprescindible para la puesta en marcha de la sintomatología de expresión personal, familiar, laboral y social en su más amplio aspecto, pero evidencia que los conocimientos actuales permiten aseverar que el hecho de percibir la relación con las bebidas alcohólicas como 'socioculturalmente normal' (como en el caso de las diabetes o de otras enfermedades biometabólicas), posee un nivel patológico de acaecer inexorable; y que si fuera percibido como 'riesgo para la salud,' (como sucede ya con el tabaco), el usuario de bebidas alcohólicas se transformaría en socioconsciente, en mucho más responsable, de lo que lo es en la actualidad y no existiría el mito, sostenido por intereses comerciales según áreas geográficas, que la cerveza, el vino, el cava o los destilados pueden ser dadores de salud.

La ignorancia del riesgo, ya probado y demostrado en la cultura mediterránea vitivinícola, ha facilitado en la Europa del Sur que las bebidas alcohólicas generen un grave problema de salud pública, a pesar de la modificación de hábitos ancestrales de consumo que hacían de la Península Ibérica, por ejemplo, una zona geográfica de un elevado número de pacientes con SDA o EAP y grandes repercusiones por ESA, y que podía ejemplarizarse, esquemáticamente, como una región de pocos borrachos y muchos alcohólicos con organicidad, que ha persistido con población masculina de mediana edad (30 a 45 años) y se le ha añadido, significativamente, un elevado número de mujeres; y además, dado el aprendizaje social precoz intrafamiliar, las embriagueces en niños, preadolescentes, adolescentes y jóvenes, con los hábitos de tolerancia social hacia el uso de las bebidas alcohólicas que con toda probabilidad generarán en un futuro, dado el aumento espectacular de la exposición y precocidad de la misma,

un aumento significativo de SDA o EAP y de su correlato de ESA (Rooney, 1991).

En el contexto español, en síntesis, podemos decir que podría llamarse alcohólico a toda persona que, ingiriendo alcohol y conociendo que éste le produce cambios caracterológicos y conductuales, no es capaz de disminuir la dosis que ingiere o de dejar de beber alcohol (\*) y que con muy alta probabilidad, de esta etapa de dependencia (alcoholomanía) -recordemos que la relación no es *ex vacuo*- pasará a la intoxicación persistente con adicción (alcoholización) con las manifestaciones del síndrome de abstinencia, que evidentemente mejora o paliará con una nueva ingesta del tóxico. Todo ello sin o con sintomatología de una EAS (Freixa, 1981).

### 2.1. Clasificación de las patologías asociadas al consumo de bebidas alcohólicas (CIE-10, 1992).

Cuando la relación conflictiva con las bebidas alcohólicas se aborda de una manera individualizada, nos damos cuenta que todos los datos del desajuste, conflicto psicosocial y los síntomas de una posible alteración somática son *consecuencia* del padecimiento alcohólico de un creciente número de la población general. El uso de bebidas alcohólicas, su producción, comercialización -legal- genera un fenómeno de Salud Pública, sanitario y social, que se define en la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-10), en el Capítulo 5 de *Trastornos Mentales y del Comportamiento* dentro del apartado de Categorías Principales de la F-10 a la F-19. La F-10 corresponde a *trastornos mentales y de comportamiento debidos al consumo de alcohol*, y comprende:

- F-10.0 - Intoxicación aguda.
- F-10.1 - Consumo perjudicial.
- F-10.2 - Síndrome de dependencia.
- F-10.3 - Síndrome de abstinencia.
- F-10.4 - Síndrome de abstinencia con delirium.
- F-10.5 - Trastorno psicótico.

\* Sólo existen dosificaciones, pseudoparadas y son para 'reiniciar' (item 14 de Jellinek).

F-10.6 - Síndrome amnésico inducido por el alcohol.

F-10.7 - Trastorno psicótico residual y tardío inducidos por el alcohol.

F-10.8 - Otros trastornos mentales inducidos por el alcohol.

F-10.9 - Trastorno mental o del comportamiento inducido por el alcohol sin especificar.

Además, incluye en el diagnóstico del síndrome de abstinencia aspectos evolutivos y del estado actual que se especifican como:

F-10.20 - Abstinente en la actualidad.

F-10.21 - Abstinente en medio protegido (hospital, comunidad terapéutica, etc).

F-10.22 - Abstinente con tratamiento con aversivos (disulfiram, cianamida, etc)

F-10.24 - Con consumo actual (fracaso terapéutico).

F-10.26 - Consumos episódicos (dipso-manía).

Como *Otras Categorías* añade además las secuelas en el Sistema Nervioso (G), las malformaciones (Q) y todas las categorías de las enfermedades somáticas secundarias (hepatopatías, gastropatías, pancreatitis, miocardiopatías, etc).

La enfermedad alcohólica, de expresión polidimensional, se manifiesta en el campo de la patología médica, en el del comportamiento (psiquiatría, neuropsiquiatría, neurología, psicología, etc) y como alcoholismo, básicamente por sus consecuencias personales, de pareja, familiares, laboral/profesionales y sociales, como se ha dicho con anterioridad. No puede olvidarse, sin embargo, que su génesis también es social, puesto que depende de la oferta de bebidas alcohólicas que en Salud Pública y Epidemiología se denomina exposición.

Considerar el alcohólico como un enfermo, independientemente de otros enfoques, y tratarlo como a tal, es la única actitud que ha permitido obtener resultados en el tratamiento y en la prevención, al considerar el conflicto alcohólico como un problema de la comunidad (el alcoholismo), y enfocarlo como un conflicto de Salud Pública.

### 3. ENFERMEDAD ALCOHOLICA

#### 3.1. Naturaleza toxicomanígena del alcohol etílico o vínico.

El riesgo de que un fármaco o una sustancia pueda ser toxicomanígena (como puede suceder con el alcohol etílico o vínico contenido en las bebidas alcohólicas) y pueda transformarse en una sustancia generadora de una vinculación bioquímico-comportamental, dependerá de su capacidad de modificar el sistema nervioso central (SNC) por determinadas cualidades intrínsecas. Entre ellas la de generar tolerancia bioquímica, especialmente neurobiológica. De producir, en consecuencia, modificaciones neurobioquímicas y condicionar una cierta persistencia temporal de las mismas o *neuroadaptación*; que significará, si sigue la absorción de la sustancia, cambios persistentes de la membrana neuronal (Le Bourhis, 1988) y aparición de los fenómenos propios de las manifestaciones de privación o abstinencia cuando la sustancia problema (en este caso las bebidas alcohólicas) no se ingiere con la frecuencia temporal precisa. Los signos y síntomas que se describen como *síndrome de abstinencia* están presentes, puesto que se ha establecido una progresiva tolerancia y traducen la vinculación biometabólica, que se conceptualiza como *adicción química*. (Lipton et al., 1982; Mendlewicz, 1988; Milhorn, 1990).

En una dimensión psicopatológica descriptiva, la dependencia psicosocial, es el comportamiento personal de la ingesta, vivida como 'deseo y búsqueda' de las bebidas alcohólicas e incluso de la bebida preferida; en realidad de los efectos. Está pues relacionada con las cualidades farmacológicas -de neuroadaptación y metabólicas- de efecto inmediato, no siendo preciso llegar a la intoxicación aguda o embriaguez, puesto que ésta, durante un largo período evolutivo de la enfermedad, destruiría la vivencia, sentida positivamente, de los efectos. La dependencia aquí es, desde el punto de vista de la observación comportamental, externa u objetiva y de la 'vivencia' subjetiva: la conducta *casi inevitable* del sujeto de la búsqueda de los efectos vividos como ansiolíticos, pseudoeforizantes, gratificantes...pasajeros (de hecho depresores del

SNC) de las bebidas alcohólicas que son consecuencia de su complejidad neurobioquímica y metabólica. En último término, del consumo de bebidas alcohólicas progresivamente prioritario o poco flexible.

Contrariamente a otras conductas o comportamientos con semejanza estructural, la relación prioritaria de uso que generan finalmente las conductas de ingesta, (expresión del conflicto), no se presentan *ex vacuo*, sino como un 'constructo' complejo de cómo se *vivencian* los efectos, conjuntamente con las condiciones personales y ambientales que acompañan el entorno. Que a su vez generan conductas -dentro del amplio aspecto genérico de los 'reflejos condicionados'- que *condicionan* aprendizajes 'autónomos' bajo los efectos del alcohol que serán vivenciados subjetivamente cuando falte el alcohol como un comportamiento de deseo de ingestión preferencial y prioritario conceptualizado como *dependencia psicosocial*.

Hay que reiterar que los factores genéticos, para que se expresen, tienen que interactuar con la exposición ambiental y no son, -excepto los de protección (déficit genético de ALDH)- inevitables ni imparables, en el supuesto que existan. Diversos estudios genéticos que no han sido publicitados en los medios de comunicación social españoles han señalado que no existe ningún gen que haya sido posible demostrar, en especie humana, que sea el responsable de la aparición de un SDA, aunque se haya hipotetizado la posible implicación de un mayor riesgo de patologías asociadas al consumo de bebidas alcohólicas en personas con una exposición previa similar a la población general, asintomática, con determinadas características genéticas (Dumont-Damien, E. et al. 1991).

### 3.2. Tolerancia biofarmacológica

En una enfermedad como el alcoholismo o EAP, que es procesual, (dado que la tolerancia persistente, en la especie humana se desarrolla estadísticamente en períodos variables que pueden oscilar entre 5-10 años o más) la tolerancia permite al bebedor, siguiendo las normas socioculturales

('bebedor social'), en especial en la Europa del Sur y en las zonas de cultura básica vitivinícola (Argentina, Chile, por ejemplo), ir incrementando paulatinamente las dosis sin marcados efectos fisiopatológicos *aparentes*. Durante este período, que puede durar años, el paciente y sus familiares se dan cuenta, en la mayoría de casos, de que 'aunque beben mayor cantidad, ésta le produce menos efecto' (tolerancia) y el paciente cree (e incluso sus allegados) que, precisamente por ello, 'se afecta menos su salud, puesto que resiste mejor', es decir, no se emborracha. Estos bebedores, siguiendo nuestros estereotipos culturales, hablan claramente, pueden atender sus negocios, conducen un automóvil, atienden una consulta, realizan una actividad laboral cualificada o no con cierto éxito, etc. Sin embargo, una somera investigación en la vida privada del paciente con la colaboración de sus familiares nos indicará prontamente un cierto nivel de desajustes personales, familiares y/o laborales/profesionales. Una vida social, laboral y/o profesional aparentemente con éxito, con niveles elevados de alcohol en sangre que impedirían hablar o andar a un no habituado, es otro aspecto de la tolerancia.

El desarrollo de la tolerancia, por otra parte, es la base de los trastornos conductuales -como se ha indicado con anterioridad- que cursan con irritabilidad, malhumor, rasgos de conducta 'caracteropáticos' y/o conductas que clínicamente parecen tipificadas como 'psicopáticas'. Una de las características básicas de dicha conducta está en los trastornos de memoria -primer indicador de la acción tóxico-metabólica- con manifestaciones de carácter lacunar (*black outs*). Dichos trastornos se presentan, algunas veces, como una amnesia total de un período durante el cual el sujeto parece actuar normalmente, pero del que después no recuerda nada; o bien mantiene sólo recuerdos confusos que rellena falsamente (*Palimpsesto* de Jellinek) o acontecimientos que recordará con una cierta verosimilitud unos días después. Durante estos períodos pueden realizarse tareas altamente complejas, como atender consultas, cerrar tratos en los negocios o trabajos menos cualificados, pero de ello no quedan más que trazas en la

memoria y, ocasionalmente, un vacío total, que sólo es paliado por la existencia de documentos que acreditan dicha actividad, o los comentarios y relación con otros compañeros de trabajo, todo ello sin haber presentado el sujeto las manifestaciones propias de la embriaguez o intoxicación aguda.

En cuanto a las bases biológicas de la tolerancia, las investigaciones actuales indican que están en relación simultáneamente con los procesos de neuroadaptación del SNC referidos en los efectos del alcohol sobre la neurona (Bernstein, 1973; Robinson, 1993) y el complejo funcionalismo hepático (Polokoff et al., 1985).

La clínica de los efectos tóxicos inmediatos (embriaguez) o los efectos a largo plazo de la ingestión de bebidas alcohólicas se comprende muchísimo mejor si se hace un breve repaso del metabolismo y catabolismo del alcohol etílico. Cualquiera que sea la cantidad de etanol absorbida el proceso metabólico es idéntico, si bien, cuando se dan determinadas condiciones (la destrucción molecular del alcohol), los mecanismos metabólicos son 'forzados' más allá de lo que las condiciones del propio sistema permite. Pero una ingesta supuestamente 'normal' según la valoración del entorno sociocultural de la Europa del Sur, siempre pondrá en actividad determinados sistemas que en otras circunstancias serían considerados vicariantes (Enquestes Generalitat de Catalunya, 1982, 1986, 1990; Delegación del Gobierno para el Plan nacional sobre Drogas DGPD, 1994; Rooney, 1991).

Estudiar los efectos tóxicos inmediatos, con o sin embriaguez, es imprescindible para entender y comprender, por una parte el riesgo sobre la salud en general de las bebidas alcohólicas. Por otra parte, estos efectos bioquímicos inmediatos se modifican a largo plazo -años- y constituyen en ambas circunstancias factores de riesgo 'proporcional atribuible' (Lilienfeld, 1983) de dependencia-adicción enólicas y son el origen de su asociación secundaria con enfermedades orgánicas (EAS) (Piedrola-Gil y colaboradores, 1988).

### 3.3. Absorción

El alcohol ingerido cuando se bebe una bebida alcohólica en ayunas o con los alimentos es absorbido en cantidades mínimas por las mucosas orofaríngeas y del esófago. Contrariamente -aunque con diferencias significativas por sexo- es rápidamente absorbido a nivel del estómago, duodeno e intestino delgado. La rapidez de absorción se modifica según el tipo de alimentos, en interacción por determinados medicamentos y es mucho más rápida en ayunas. En general, después de una ingestión puede detectarse un determinado nivel de alcoholemia (meduración del contenido de alcohol etílico o vínico en un litro de sangre, expresada en gramos) a los cinco minutos de la ingesta, alcanzando la máxima concentración a los treinta minutos. Es importante conocer que en un principio el alcohol se distribuye por los tejidos siguiendo los principios de la física, en cantidad proporcional al contenido relativo de agua de los mismos. Después, la proporción de alcohol se equilibra discretamente; los tejidos con mayor proporción de fluidos -agua-, como la sangre, mantienen la proporción más alta; y los órganos con particularidades en su circulación funcional, como el hígado y el cerebro, mantienen una proporción prácticamente idéntica a la alcoholemia. Una cantidad proporcional al 10%, aproximadamente, es eliminado por los pulmones, riñón y sudor; el resto es metabolizado en el hígado.

### 3.4. Metabolismo del etanol

La metabolización total mediante procesos oxidativos es imprescindible puesto que desde el punto de vista biológico se trata de una sustancia xenobiótica, y se realiza:

1.º Paso del etanol a acetaldehído.

2.º El acetaldehído pasa a acetato, éste se incorpora al denominado 'círculo de Krebs' mediante la acetilcoenzima, formándose CO<sub>2</sub>, agua y 'calorías vacías'.

Como la cinética o capacidad de trabajo del sistema es constante (cinética 0) a razón de 100 miligramos. por hora y kilogramo de peso (7 gramos por un varón de 70 kilogramos), el alcohol en los tejidos persiste, y la

alcoholemia en la circulación sistémica se mantiene afectando a todos los órganos y sistemas, y con particularidades funcionales de la circulación sanguínea en el tejido nervioso cerebral.

### 3.4.1. Funciones metabólicas del hígado

El hígado posee, en el hepatocito, la alcoholdehidrogenasa (ADH) en el citosol. La ADH es el enzima fundamental para la oxidación del etanol *in vivo*. Como muchas enzimas, recibe el nombre de su principal actividad conocida, pero no sólo tiene acción sobre el etanol sino sobre otros alcoholes alifáticos y cíclicos, que son también oxidados por la ADH. La ADH es una enzima zinc dependiente. Utiliza el nicotinadeninucleótido (NAD) como cofactor y da lugar a los aldehídos correspondientes. El papel fisiológico de la ADH en la homeostasis bioquímica -o normalidad- es poco conocido, aunque su presencia y actividad metabólica sobre el etanol podría entenderse como un sistema de 'normalización biológica' para destruir posibles microcantidades de etanol que pueden producirse espontáneamente en las fermentaciones intestinales y que también tienen que ser oxidadas.

Curiosamente y contrariamente a determinados supuestos socioculturales del contexto español, desde el punto de vista biológico, como se ha indicado, se trata de una sustancia xenobiótica que tiene que ser eliminada en su totalidad, sea cual sea la cantidad ingerida.

Se conoce que existen múltiples formas moleculares de ADH; estas isoenzimas pueden relacionarse con las discretas diferencias individuales de velocidad de eliminación y podrían explicar algunas variaciones individuales en relación al efecto tóxico del etanol. Eventualmente, en el laboratorio de experimentación animal, algunas isoenzimas se transmiten de forma genética dominante. En la especie humana sólo está demostrado el efecto protector de las isoenzimas del ALDH (Harada et al., 1985; Crabbe, 1992).

La ADH precisa como cofactor el NAD, que con un hidrogenión del etanol se reduce

a NADH y se produce acetaldehído, más tóxico que el propio alcohol etílico.

La capacidad del hígado para reoxidar el NADH es un factor limitante de la reacción. El exceso de NADH modifica el sistema *redox* del citosol alterando la relación lactato-piruvato, siendo una de las causas de daño hepático y de dificultad para la metabolización-catabolización de determinados fármacos.

#### 3.4.1.1 Sistema microsomal de oxidación del etanol (MEOS)

La capacidad de metabolizar el etanol en algunas especies de ratones en los que no era posible detectar ADH y su relativa adaptación al mismo sugirió la existencia de un sistema capaz de metabolizar el etanol distinto al ADH. Este descubrimiento permitió hipotetizar que en especie humana podría existir también un sistema de oxidación no asociado al enzima ADH.

Se confirmó posteriormente la existencia del MEOS en la especie humana al descubrirse que una fracción del citocromo P-450, que depende de los microsomas puede oxidar etanol -y otros alcoholes- sin la presencia de ADH. Incluso ha sido posible aislar en el hombre el citocromo P-450 inducible por etanol (citocromo P-450 II E1). El MEOS sólo se activa cuando existe una ingesta puntual muy elevada o cuando la ingesta es persistente y continuada, aunque sea dentro de unos límites nunca superiores a los 50-60 y 30-45 gramos al día en el varón y en la mujer, respectivamente. Desde el punto de vista funcional podría decirse que se trata de un sistema vicariante (Ohnishi, 1977; Lasker, 1987).

La actividad *in vivo* del sistema de la catalasa no ha podido demostrarse en la especie humana.

#### 3.4.1.2 Tolerancia metabólica

Todos los sistemas de oxidación del etanol funcionales se 'habitan' a la presencia persistente y continuada del etanol -la alcoholemia-, y es por ello que los bebedores continuos pueden tolerar mejor en un momento determinado el aumento puntual

de dosis y una alcoholemia que indudablemente produciría embriaguez en un 'no habituado'. Ello es posible, puesto que no sólo existe una 'habitación' metabólica o hepática, sino que el proceso también afecta al SNC y se traduce por una 'neuroadaptación' (Edwards, 1982).

Es evidente en numerosos estudios que la ADH del citosol no aumenta con el alcoholismo ni con la ingestión persistente y continuada, sino que incluso puede estar disminuida. Como el alcohol sigue metabolizándose, es evidente que existen otras vías de oxidación del etanol que intentan facilitar un metabolismo rápido.

Como se ha dicho con anterioridad, la actividad del MEOS aumenta con el consumo persistente y continuado de alcohol. Este aumento de la actividad del retículo endoplasmático modifica la actividad de los fosfolípidos, del citocromo P-450 reductasa y en especial de la fracción específica para la metabolización del etanol (citocromo P-450 II E1). Cuanto mayor es la alcoholemia más aumenta la actividad metabólica del MEOS. Hay que advertir que una vez puesto en marcha el mecanismo, la alcoholemia persistente aunque sea discreta también mantiene estos sistemas de oxidación (Bernstein, 1973; Salaspuu, 1978).

Todos los datos actuales parecen confirmar que los alcohólicos clínicos muestran un aumento del citocromo P-450 específico y que estará asociado a una gran capacidad de metabolización del etanol. Es importante señalar que esta enzima puede ser un 'inductor enzimático' para otras sustancias, no sólo para determinados disolventes, sino incluso para fármacos como la isoniazida, imidazol, n-propanol, etc. También para barbitúricos, hipnóticos, meprobamatos, benzodiazepinas, anestésicos, etc. (Teschke, 1987). Es la base bioquímica de uno de los factores del riesgo el 'alcoholismo seco' y de algunos efectos no deseados de determinados fármacos.

#### 3.4.1.3. Metabolismo de 'primer paso'. Diferencias biometabólicas condicionadas por el sexo

El etanol es metabolizado preferente-

mente en el hígado por la vía del ADH de una manera preferente y por el sistema MEOS en una ingestión aguda, o persistente y continuada propia de la EAP. Numerosas investigaciones en animales han demostrado que una parte del alcohol puede ser metabolizado antes de llegar a la circulación sistémica. (Julkunen, 1985). Este denominado *metabolismo de primer paso* también estaba presente en el hombre, aunque disminuía en sujetos que ingerían dosis continuadas y persistentes de alcohol. No obstante, en situación de ayuno esta capacidad de la mucosa gástrica desaparecía (Pestalozzi, 1983). En la rata, la mucosa gástrica poseía suficiente ADH para oxidar el 20% del alcohol ingerido.

En la actualidad se ha demostrado que la actividad de la ADH gástrica y la presencia de la misma están disminuídas en el sexo femenino, lo que es un factor determinante, conjuntamente con el aumento proporcional de tejido graso en la mujer, en el efecto de intoxicación más agudo y rápido que se produce en dicho sexo. Así, la misma cantidad de alcohol en dos personas de la misma edad, talla y peso del sexo masculino y femenino, a los 30 minutos de la ingestión la mujer presenta entre un 15-20% de alcoholemia más elevado que el varón (DiPadova, 1987; Frezza, 1990).

El *metabolismo de primer paso* puede presentar también variaciones individuales disminuyendo y desapareciendo con el consumo persistente y continuado en los casos de alcoholismo clínico (Wagner, 1986).

#### 3.4.1.4. Metabolismo del acetaldehído

La oxidación del etanol produce acetaldehído, gracias al ALDH mitocondrial que emplea el NAD como cofactor (Henehan, 1985).

La detección de acetaldehído en plasma es posible en pacientes alcohólicos (Korsten, 1975; Peters, 1987). Al parecer la dotación genética del ALDH es muy inferior en orientales o poblaciones afines, en las cuales un 50-60% poseen una capacidad muy baja de oxidar el acetaldehído (Crabbe, 1992). La ingestión de bebidas alcohólicas en este tipo de población se acompaña de

taquicardia, enrojecimiento facial y todas las manifestaciones del *shock* acetaldehídico, producto de la brusca liberación de catecolaminas (Mizoi, 1993). Poseen, por lo tanto, capacidad protectora frente a los riesgos de las bebidas alcohólicas, y no un 'defecto genético' para la intoxicación aguda (embriaguez), el SDA, los riesgos embriofetopáticos, el síndrome alcohólico fetal (SAF), hepatopatías, miocardiopatías, pancreatitis... y las de causalidad atribuible epidemiológicamente, como neoplasias, reducción de la expectativa de vida, etcétera, como algunos investigadores europeos o anglo-americanos han indicado (Cahuana, 1985; Kaminsky, 1985; Streissguth, 1989-1991).

El acetaldehído, mucho más tóxico que el alcohol, contribuye a la toxicidad general consecutiva a la ingestión de bebidas alcohólicas.

La unión covalente del acetaldehído con proteínas (albúminas, hemoglobina, etc.) produce complejos acetaldehído-proteínas que podrían, en los casos de ingesta continuada y persistente de alcohol, actuar como neoantígenos y generar la producción de anticuerpos. Pero no sólo las hepatopatías crónicas etílicas son capaces de este mecanismo.

#### 3.4.1.5. *Metabolización del acetato*

El acetato producido al oxidarse el acetaldehído es a su vez oxidado y se obtiene anhídrido carbónico y agua. Se ha demostrado una estrecha relación entre los niveles en plasma del acetato y la rapidez de oxidación del etanol. El acetato puede ser activado por la acetilcoenzima A, oxidado a su vez en el ciclo de Krebs o formar aceto-acetato (cuerpo cetónico tóxico).

Tanto en consumidores continuados y persistentes de alcohol como en los alcohólicos, los niveles de acetato son más altos por su relación con la mayor necesidad de oxidar etanol, y las tres alternativas pueden ser posibles y simultáneas. El acetato es el responsable de la disminución de la movilización de ácidos grasos y, por lo tanto, un factor de esteatosis hepática.

El acetato interviene en la conversión del ATP que pasa a AMP. Éste puede degradarse a purinas y ácido úrico, y circunstancia que explica la hiperuricemia y el riesgo de crisis gotosa que presentan un gran número de alcohólicos (Drumm, 1981; Faller, 1995).

La hiperproducción de lactato (ácido láctico) también puede producir calambres musculares, intervenir perturbando el metabolismo del colágeno y favorecer a la cirrosis (Nordmann, 1987; Teschke, 1987).

El etanol puede inducir otros efectos metabólicos. El desequilibrio NAD/NADH como resultado de la metabolización del etanol y del acetaldehído, y el efecto directo de estos últimos explicarían la existencia de alteraciones múltiples en diversos sistemas enzimáticos.

#### 3.4.1.6. *Adelciclaza, pseudoneurotransmisores y naltrexona*

Por otra parte, se ha detectado en animales de laboratorio la inhibición del sistema adelciclaza/APMc a nivel de la membrana neuronal con dosis persistentes de alcohol, como sucede con los opiáceos. (Belmaker, 1981; Devor, et al., 1991).

Esto enlaza con la observación de Davis y Walsh en 1970 sobre la aparición de tetrahidroisoquinoleinas, tetrahidropapaverolinas, tetrahidrocarbolinas y salsolinol, consecuencia de una biosíntesis del acetaldehído con neuroaminas (adrenalina, noradrenalina, serotonina, dopamina...) que actuarían de 'falso transmisor' endorfinico o encefalínico (Cohen y Collins, 1970; Collins, 1979; Borg et al., 1980).

Hay que advertir que en 1995 aún no se ha identificado un receptor específico para el alcohol etílico.

Muchos de estos datos referentes a 'falsos neurotransmisores' pseudoendorfinicos han vuelto a la actualidad al promocionar la naltrexona como un posible fármaco para el tratamiento del alcoholismo. Hay que señalar que los ensayos con naltrexona y placebo fueron de doce semanas y los pacientes tratados con naltrexona tomaron sólo una

media de 12 copas y los del placebo 37, todo ello después de dos semanas de abstinencia (Volpicelli et al., 1992); parece que esta 'mejoría' seguía a los seis meses de iniciado el tratamiento (O'Malley, et al., 1992). En todos los casos, la terapia de afrontamiento y la de apoyo habían sido empleadas simultáneamente.

Si recordamos el macroestudio prospectivo de Vaillant (1983), la triste experiencia del 'bebedor controlado' (Pendery, 1982; Edwards, 1985) y si tenemos en cuenta la hepatotoxicidad de la naltrexona y el alcohol, la corta duración del seguimiento en todos los trabajos publicados, y las características del alcoholismo clínico en España, nos parece el tratamiento con naltrexona un nuevo intento de tratar a pacientes alcohólicos con fármacos no exento de riesgo. La prescripción de naltrexona para una supuesta reducción de la ingesta -dada pseudo espontáneamente, como han comunicado Jellinek (1960) y Vaillant (1983)- con una receta del Servicio de Atención Primaria de la Seguridad Social o dada por el médico de cabecera, corre el riesgo de abocar en el fracaso al no enmarcarse en un tratamiento integral. Hay antecedentes de este fracaso en el caso del disulfiram o la cianamida.

#### 3.4.1.7. Hidratos de carbono

El etanol puede generar hiperglicemia e hipoglicemia (exceso y disminución de glucosa, respectivamente), ello en relación a los depósitos de glucógeno hepático existente.

La hiperglicemia es consecuencia de la liberación masiva de glucógeno mediante el estímulo adrenal y del sistema nervioso simpático. La hipoglucemia, que es una grave complicación en la ingestión aguda de alcohol y una de las causas de muerte súbita, es consecuencia del completo vaciado de los depósitos de glucógeno y de la imposibilidad de la neoglucogénesis hepática al alterarse la relación NAD/NADH (Field et al., 1971; Dornhorst, 1971; Phillips y Safrit, 1971).

#### 3.4.1.8. Metabolismo de los lípidos

Los lípidos que se acumulan en el hígado

pueden proceder de la dieta, del tejido adiposo o ser sintetizados en la propia glándula. Las interacciones del etanol con el metabolismo de los lípidos son múltiples: moviliza los ácidos grasos de los tejidos periféricos, aumenta la síntesis de triglicéridos, reduce la oxidación de lípidos en el hígado y altera la excreción de lipoproteínas. Estas alteraciones son la patogenia de la esteatosis hepática y de la modificación de la síntesis de los triglicéridos y de los fosfolípidos. En su conjunto, estas alteraciones cambian la excreción de albúmina y transferrina, modificando el aspecto de los hepatocitos, que adquieren una forma redondeada peculiar, (abalonada o *garra-fón*) (Lieber, 1984a - 1987).

La relación NAD/NADH aumenta el lactato y la hiperlactacidemia, que por diversas vías puede condicionar una acidosis láctica grave y que a su vez puede desencadenar también hiperuricemia y la aparición de crisis gotosas, citadas con anterioridad.

### 3.5. Sistema Nervioso Central y etanol

La actividad del etanol sobre el SNC, en principio y experimentalmente, a dosis bajas de etanol *in vivo*, aumenta la actividad neuronal y en concentraciones altas lo deprimen. En el animal de experimentación y en el hombre estos datos son coincidentes. No obstante, hemos de señalar que el efecto supuestamente euforizante o estimulante en el hombre es consecuencia de la depresión que el etanol ejerce sobre la corteza cerebral, sobre determinadas estructuras del sistema reticular activador y sobre determinadas áreas límbicas; esto significa una disminución de la vigilancia, de la capacidad de discriminación, de diversos grados de incoordinación y de una cierta facilidad para respuestas de hostilidad/agresividad que ocasionalmente pueden ser verbales.

La principal acción neuroquímica del etanol es inhibir el ácido gammaminobutírico (GABA). Al evitar o reducir selectivamente la actividad de este potente inhibidor neuronal contribuye a la estimulación. (Charness, 1989).

El etanol (Kalant, 1975), dadas las peculiaridades de la circulación funcional cerebral, afecta directamente al SNC en relación a la persistencia y continuidad de la alcoholemia. Estudios considerados clásicos han demostrado que concentraciones bajas de alcoholemia, con ingesta controlada de 15 a 20 ml. convenientemente diluidos, producen sensación subjetiva de calor por depresión central y afectación del centro termorregulador hipotalámico. Dosis de 35 ml. son capaces de producir hiporeflexia patelar o rotuliana. Evidentemente, en sujetos no consumidores habituales de bebidas alcohólicas. En el consumidor habitual se establece un cierto nivel de tolerancia, y por lo tanto estos efectos son menos evidentes.

Cuando se ha establecido la tolerancia biofarmacológica, incluso puede existir una ausencia de manifestaciones sintomáticas de intoxicación aguda o subaguda, sin que ello presuponga la no existencia de los efectos biometabólicos tóxicos adversos.

### 3.5.1. *Efectos sobre la neurona*

El etanol altera fundamentalmente el SNC (Robinson, 1993) al modificar la 'fluidez' biometabólica de las membranas neuronales. Diversas investigaciones en animales de experimentación han permitido estudiar estas modificaciones. Lo más significativo es que las membranas (Harris, 1991) modifican su permeabilidad en el sentido de alterar la 'fluidez' y transformarse en más 'rígidas', adquiriendo por lo tanto una nueva permeabilidad. Esta nueva situación que significa un cambio en la composición lipídica de la membrana, especialmente de la composición de los fosfolípidos y de los canales iónicos de Cloro y Ca<sup>+</sup>, altera la actividad bioquímica neuronal y, en consecuencia, la actividad de la sinapsis (Kiiianmaa, 1990; Milhorn, 1990; Le Bourhis, 1988). Las membranas neuronales sometidas de forma continuada a la acción del etanol no sólo son menos permeables, sino que modifican su funcionalidad incluso después de la supresión del mismo, y no recuperan absolutamente su estado anterior (Ledig, 1988).

Esta dificultad condiciona en parte la aparición de la resaca y las manifestaciones neuropatológicas de la abstinencia (Samson, 1990; Hunt, 1985).

Se ha señalado en diversos estudios experimentales (Nadal, 1991) la posible irreversibilidad de estas alteraciones, pero algunos autores han señalado que la persistencia de la fluidez anormal podría estar en relación con la cantidad total de alcohol ingerido y con la persistencia de la alcoholemia. En último término, lo más importante sería la ingestión continuada y persistente aunque la alcoholemia fuera considerada socioculturalmente baja. Esta alteración de la membrana no sería exclusiva de la neurona del SNC; afecta al sistema nervioso periférico, al músculo esquelético y al miocardio (Haller, 1984; Johnson, 1982).

Las modificaciones generadas pueden alterar también las respuestas de los péptidos u hormonas del SNC, y en la medida que éste modula la respuesta del sistema inmune puede facilitar la infección microbiana o viral. Cabe recordar la asociación entre alcoholismo y tuberculosis pulmonar de todos los tratados de patología médica (Schüller, 1991) desde finales del siglo XIX hasta mediados del siglo XX, y en la actualidad su relación con el VIH-sida (Seminara, 1990).

### 3.5.2. Otras modificaciones celulares

En conjunto, las alteraciones metabólicas citadas con anterioridad explican los importantes cambios en el citoplasma, modificaciones en las mitocondrias, aparato de Golgi, retículo endoplasmático y la subsiguiente alteración de las membranas tanto del hepatocito como de la neurona. Finalmente, en todos los casos se modifica la composición lipídica de las mismas y a su vez altera las membranas (Polokoff, 1985) de la mitocondria y microsomas (Rottenberg, 1983). En la hepatopatía alcohólica, como en otras hepatopatías, el conjunto de estas alteraciones modifica el metabolismo del colágeno (Torres-Salinas, 1985) con un aumento anormal de su síntesis: un depósito persistente y continuado de fibras de colágeno con la subsiguiente fibrosis con

distorsión y ruptura de la arquitectura hepática. Esta alteración explica las modificaciones funcionales y hemodinámicas que se traducen clínica y anatomopatológicamente por diversas evoluciones, desde la hepatitis alcohólica aguda, la fibrosis hepática (Rojkind, 1979), la cirrosis hepática alcohólica, etc; y se ha señalado también la alteración de los sistemas de duplicación celular (MacSween, 1982) relacionada con su potencial capacidad para la proliferación anómala o cancerosa (Freixa, 1990).

#### 4. INTERACCIONES DE FARMACOS CON EL ALCOHOL ETÍLICO

Las bebidas alcohólicas pueden tener interacciones no deseables o adversas no sólo con los fármacos de prescripción, es decir, aquellos que teóricamente sólo pueden dispensarse con receta médica -los que en Estados Unidos se les clasifica como *éticos*- sino también los de venta libre o de mostrador u OTC -en norteamérica denominados *no éticos*- a los cuales sólo vamos a referirnos indirectamente al indicar determinados productos farmacéuticos por sus 'genéricos' y teniendo que evaluarse la fórmula para conocer sus posibles interacciones. En general, los específicos OTC de mayor riesgo potencial son antigripales o analgésicos, considerados erróneamente inofensivos.

Determinados factores socioculturales influyen en la valoración y decisión del prescriptor:

- La 'mentalidad de usuario'. (Freixa, F. 1990a);
- la subvaloración de los riesgos potenciales de las bebidas alcohólicas sobre la salud y de sus interacciones, especialmente en pacientes no identificados como alcohólicos; y
- la subvaloración también de estos riesgos potenciales, incluso en pacientes identificados como alcohólicos y que a pesar de su abstinencia, presentarán a largo plazo determinadas interacciones.

Insistir que no sólo estas interacciones del alcohol etílico, vínico o etanol, dadas las

características complejas de su metabolismo, se dan en pacientes 'alcohólicos clínicos', sino que pueden darse y se dan en bebedores aparentemente asintomáticos. Este riesgo tiene una especial incidencia-prevalencia en aquellos bebedores considerados socioculturalmente 'normales' en la Europa del Sur.

Un aspecto muy conocido en los países anglófonos y poco tratado en España por los profesionales de la sanidad es insistir en las recomendaciones del prospecto si tiene alguna referencia al alcohol, para aconsejar, aunque sea temporalmente, la supresión del uso de las bebidas alcohólicas durante determinados tratamientos. En algunos estados norteamericanos, no dar la instrucción *por escrito* de la supresión de bebidas alcohólicas con la prescripción de un determinado fármaco constituye la base legal para una acusación de 'mala-práctica'.

##### 4.1. Farmacocinética y farmacodinámica

La alcoholemia puede producir cambios en la actividad conocida técnicamente como farmacocinética: modificar la absorción digestiva, alterar el imprescindible transporte del fármaco (unido a determinadas proteínas plasmáticas a las que el alcohol puede cambiar o modificar) y, en un hígado 'normal', disminuir o aumentar, dadas las particularidades del propio alcohol etílico, la velocidad de absorción y metabolización de un fármaco.

En un hígado afectado por las bebidas alcohólicas, como sucede en los 'alcohólicos clínicos', toda la farmacocinética adquiere características de riesgo multiplicado, debido a la persistencia de las alcoholemias tanto cuantitativa como temporalmente.

Como consecuencia de este proceso, a nivel de la acción celular directa del fármaco (la farmacodinámica) el resultado final puede ser:

- un efecto de sumación, un efecto multiplicativo o supra aditivo (sinergia o potenciación).
- antagonizar o impedir el efecto tera-

péutico esperado por aquella dosis o aquel fármaco.

- aparición de acciones farmacológicas erráticas e inesperadas.

- presentarse, cosa que sucede con mucha mayor frecuencia estadística en alcohólicos clínicos, una especial receptividad a los efectos del fármaco, descrita como *hipersensibilidad* (con ineffectividad del fármaco en la dosis correcta por edad y peso, o un superefecto).

#### 4.1.2. Las características de los efectos adversos de los fármacos en alcohólicos clínicos, como expresión alcoholológica, tienen tres vertientes:

1. Pueden ser consecuencia directa de los conocidos procesos psicopatológicos de *autoengaño-ocultación* del conflicto, en el SAD o en alcohólicos clínicos.

2. En otras ocasiones, se trata de una desviación del uso de un fármaco indicado correctamente en el proceso de desintoxicación, por iniciativa del propio alcohólico, o sea, por incumplimiento del paciente.

3. Se dan, también, casos de incumplimiento de las instrucciones por parte de los familiares en las desintoxicaciones domiciliarias.

4. Eventualmente, por un seguimiento inadecuado del prescriptor o del equipo terapéutico.

5. También una prescripción inadecuada que aumenta el riesgo *previsible* en un alcohólico de *desvío* terapéutico.

6. Un eventual error del profesional prescriptor, en no valorar los riesgos de una ingestión socioculturalmente *normal* de bebidas alcohólicas o de no apreciar las alteraciones de los indicadores biológicos de riesgo (analíticas).

#### **4.2. Alcoholismo: marcadores biológicos**

Una prueba analítica útil debe poder realizarse en un laboratorio clínico convencional medio y tiene que ser sensible y específica. Como en tantos aspectos del SDA o EAP y su evolución hacia el alcoholismo

clínico, la heterogeneidad sociocultural de las distintas formas de presentación de la enfermedad dificultan establecer marcadores uniformes. En España, dado que la mayoría -no todos- de los pacientes atendidos con SDA o EAP son en realidad 'alcohólicos clínicos', la mayoría de indicadores, directa o indirectamente, señalan a su vez un mayor o menor grado de alteración biológica, básicamente hepática.

Aunque es indudable que la presencia de alcohol en sangre (alcoholemia) o en otros fluidos (orina, sudor) o incluso en el aire espirado (recuérdese en este sentido a los alcoholómetros/alcoholímetros de los accidentes de tráfico asociados al consumo de bebidas alcohólicas), es la manera objetiva de demostrar la ingestión de bebidas alcohólicas, desde ningún punto de vista -excepto en un alcohólico en tratamiento- en nuestra sociocultura española puede considerarse como un indicador válido de alcoholismo una alcoholuria o una alcoholemia positiva. Recuérdese que en el caso de los accidentes de tráfico o de trabajo, ello no significa o puede no significar en muchas ocasiones un SDA o EAP ni un alcoholismo clínico. Puede tener y tiene un gran valor médico-legal, pero no es el diagnóstico de la EAP o SDA. La determinación de la alcoholuria o alcoholemia, sí tiene un gran interés en el seguimiento (*follow-up*) del proceso socioterapéutico.

En este contexto y cuando el paciente se encuentra inmerso en el proceso terapéutico dadas las características de su SDA y su alcoholismo clínico, con manifestaciones de hepatopatía, pancreopatía, etc, en el cual el objetivo es la abstinencia, en sus vertientes comportamental y orgánica, el control de la alcoholuria (por ejemplo) puede ser un sistema simple y eficaz de evidenciar la evolución del proceso socioterapéutico.

#### 4.2.1. Volumen Corpuscular Medio (VCM)

En 1974 un grupo de investigadores estudiaron el aumento del VCM en pacientes alcohólicos identificados y en no diagnosticados (Wu, 1974; Unger, 1974). Después se observó que las deficiencias de ácido fólico o de vitamina B12, aunque no

fueran atribuibles al alcoholismo, así como hepatopatías no alcohólicas, algunos fármacos anticomiciales, el tabaquismo, y eventualmente en algunas menopáusicas, también podían alterar el VCM. Pero los antecedentes y la historia clínica correcta y el contexto familiar hacen difícil una interpretación errónea.

El VCM alterado en el alcoholismo clínico ha sido confirmado en multitud de estudios (Chick, 1981).

El porcentaje de alcohólicos con una elevación de la VCM oscila según las series estudiadas entre un 31 y 96% de concordancia.

La administración de ácido fólico en alcohólicos no corrige el aumento de VCM, por lo que se evidencia que el déficit de folatos no es la causa de la alteración del VCM en estos pacientes. En general, se considera que el VCM normal es de 76 a 96 *femtos*; cifras superiores a 96 son consideradas anormales. (Schüller, 1991). Se acepta que el efecto tóxico directo del alcohol es el responsable de dicha alteración, que naturalmente aumenta con la hepatopatía enólica y las deficiencias nutricionales. Diversas observaciones han confirmado que la elevación del VCM es más marcada en las hepatopatías alcohólicas (Deulofeu, 1987).

#### 4.2.2. Gammaglutamiltranspeptidasa (γ GT o GGT)

La γ GT o GGT se encuentra en la membrana del hepatocito y en los microsomas de células situadas en los conductillos biliares. Esta situación explica su sensibilidad frente al consumo de bebidas alcohólicas, pero también el riesgo de una disminución de esta sensibilidad o acostumbamiento. Es importante señalar que el grupo de fármacos inductores enzimáticos y que alteran el citocromo-P 450 modifican también la GGT. La colostasis, la pancreatitis (incluso la no atribuible al alcohol) o cualquier hepatopatía, incluyendo determinadas infecciones, pueden elevar la GGT (Caballería, 1988).

Pero los alcohólicos clínicos, incluso sin signos de una hepatopatía enólica, pueden presentar cifras 2 ó 3 veces superiores a las

normales y de 5 a 10 si existen síntomas y signos sospechosos de hepatopatía. Los alcohólicos, en muchas ocasiones, por la inducción enzimática -eventualmente potenciada o secundaria a la farmacoterapia psicotrópica inadecuada (benzodiazepinas, ansiolíticos, antidepresivos, hipnóticos no barbitúricos, etc)- previa al intento de tratamiento alcohológico, suelen presentar una GGT elevada, incluso sin hepatopatía. La abstinencia reduce significativamente la GGT a casi la mitad en diez o doce días y si en dos o tres meses no se normaliza, puede indicar una hepatopatía subyacente. La reanudación de la ingesta eleva nuevamente la GGT. El control de la GGT puede ser pues un buen recurso para la objetivación indirecta de la abstinencia, incluso con la existencia de una hepatopatía alcohólica.

#### 4.2.3. Transaminasas AST/GOT, ALT/GPT

La aspartato aminotransferasa AST y la alanino aminotransferasa ALT son dos enzimas muy sensibles al daño hepático, pero no existe una relación directa entre la clínica y los resultados analíticos alterados.

Su aumento es resultado de una alteración mitocondrial y del músculo producida por el alcohol. Dado que la ALT no existe en el músculo, en el alcoholismo clínico lo importante es el cociente  $AST-GOT / ALT-GPT$ ; cuando es superior a 1'5 es sugestivo de hepatopatía enólica y cuando es de 2 o superior, la probabilidad es muy alta. En general, en las hepatopatías alcohólicas la ALT no se eleva por encima de 500 U/I (Schüller, 1991).

#### 4.2.4. Lípidos plasmáticos

El consumo persistente de bebidas alcohólicas altera el metabolismo de las grasas y su transporte. El hígado capta los ácidos grasos, que transportan las albúminas del suero y sintetiza, en gran parte, triglicéridos. Para evitar una esteatosis intenta sintetizar lipoproteínas de baja densidad conocidas con las siglas VLDL. El aumento de triglicéridos y de VLDL es un marcador de alcoholismo. La relación entre la GGT y el colesterol HDL también ha sido propuesta, en contra de determinados supuestos

(Sánchez-Craig y Annis, 1981) como marcador.

La combinación de los distintos marcadores es la mejor técnica para intentar una mejor aproximación al diagnóstico de los aspectos biológicos del alcoholismo clínico.

Se aconseja simultanear la GGT con el acetato sólo en los casos de intoxicación aguda para intentar diagnosticar un mayor riesgo de alcoholismo clínico y no una 'simple' intoxicación aguda (Korri, 1985).

En la práctica, la combinación de VCM,  $\gamma$ GT-GGT, AST y el cociente AST/ALT, según Caballería y Rodés (1988) pueden diagnosticar casi el 80% de casos correctamente.

En resumen, las pruebas señalan: el VCM,  $\gamma$ GT-GGT, ALT/GPT / AST/GOT. Los lípidos plasmáticos, especialmente triglicéridos y VLDL, permiten el diagnóstico del alcoholismo 'clínico' o las patologías actuales, o los antecedentes claros y patentes de patologías orgánicas asociadas al consumo de bebidas alcohólicas.

En su conjunto, la combinación de los marcadores indicados es siempre un indicador global de sospecha que se tiene que acompañar de una historia clínica correcta orientada alcoholológicamente, en la que no deben faltar los datos aportados por las personas que conviven con el afectado y una exploración de base del médico internista o médico de cabecera competentes.

#### 4.3. El consumo socioculturalmente 'normal'

Las bebidas alcohólicas contienen como sabemos una proporción variable de volumen de alcohol y su consumo se da aún en la mayoría de población adulta (mayores de 25 años) durante la ingestión de los alimentos o bien en horarios coincidentes con el desayuno, la comida y la cena; y no de una manera esporádica y aguda, como se da, en un importante grupo de pre-adolescentes, adolescentes y jóvenes (de 12 a 24 años).

Es conocido desde hace largo tiempo que la presencia de alcohol conjuntamente con los alimentos modifica los procesos de

absorción y biotransformación de los propios alimentos y de los fármacos que eventualmente puedan ser administrados conjuntamente. Estos procesos de modificación de la absorción y de la biodisponibilidad (farmacocinética) se acompañan en un plazo relativamente corto de interacciones a nivel farmacodinámico (Mariné et al., 1986).

El alcohol puede modificar la absorción de algunos fármacos aumentando la rapidez de la misma, puesto que modifica su solubilidad y por su especial actividad sobre la mucosa gástrica puede aumentar también el flujo sanguíneo del estómago y duodeno. Antes se suponía que el etanol se unía con escasa proporción a proteínas plasmáticas y que su actividad directa en la distribución de los medicamentos era escasa; en la actualidad se sabe que el alcohol a pesar de ser ingerido en pequeñas cantidades (de 2 a 3 tragos/día, 24-32-48 gramos) altera y modifican los niveles de albúmina, lo que es un factor de modificación de la biodisponibilidad de los fármacos. Se conoce que parte de la modificación de la disponibilidad de albúmina es consecuencia de la actividad del acetaldehído (Hansten, 1981).

En la actualidad está probado que no sólo es capaz de alterar las albúminas sino también de modificar la secreción de las transferrinas. La investigación de transferrina ha sido propuesta como marcador específico.

El consumo normativo, agudo o sobrea-gudo de bebidas alcohólicas inhibe el metabolismo de muchos fármacos a nivel microsomal. Es conocido que la ingestión de bebidas alcohólicas en cantidades de subembriaguez o embriaguez leve inhibe la desmetilación y a la glucuronización, no afectando, en principio, a la acetilación ni a la sulfatación. La afectación de la desmetilación se inicia al alterarse el binomio NADH/NAD.

#### 4.4. La inducción enzimática por el etanol

La inducción por el etanol de los sistemas microsomales oxidativos MEOS persistente y continuada propia de los bebedores normativos de Europa del Sur (más de 3 ó 4 tragos día o 36-48-64 grs.) y con mayor

evidencia en los alcohólicos clínicos, acelera el catabolismo de ciertos fármacos, puede aumentar sus efectos, disminuirlos o aparecer reacciones inesperadas.

#### 4.4.1. Alcohol y opioides

Desde principios del presente siglo se conocía que la ingestión de bebidas alcohólicas era capaz de retardar el aumento de dosis del opio o del cloruro mórfico en los tratamientos paliativos en pacientes terminales de cáncer. La solución de láudano de Rousseau, llamada también 'vino de opio', o la solución Brompton u otras soluciones hidro-alcohólicas de opio, morfina o heroína nos indican el conocimiento que la medicina práctica asistencial tenía de la potenciación de los opioides por el alcohol (Lorenzo-Velázquez, 1942).

Posteriormente se observó que con alcoholemias relativamente bajas la metadona aumenta su nivel hepático y cerebral, consiguiéndose niveles plasmáticos más elevados de los que la dosis ingerida podría potencialmente dar. Es por ello que existe, en los usuarios de programas de metadona, una tendencia 'natural' (*sic*) al uso de bebidas alcohólicas potenciada por su vivencia tóxico-dependiente -riesgo subjetivo- y eventualmente por no aconsejar la abstinencia alcohólica, riesgo objetivable.

Cuando se realizan pautas de desintoxicación en un programa libre de droga, si se intenta una deshabitación programada con metadona o dextropropoxifeno (*Deprancol 150 mgrs.*, *Darvon-65*) y no se controla la abstinencia alcohólica, las sucesivas ingestas de bebidas alcohólicas potenciarán la actividad de los opioides anárquicamente según la dosis de etanol, y es imposible la pauta reglada de desintoxicación-deshabitación. Muchos programas libres de drogas fallan en sus incios por no evaluar este hecho farmacológico, al estar las bebidas alcohólicas socioculturalmente integradas no sólo por el adicto a opiáceos identificado, sino por el terapeuta o el equipo.

Se ha descrito que alcoholemias de 0'18 a 0'2% con niveles plasmáticos de morfina equivalentes a dosis de 15-30 mgrs. pueden resultar letales en pacientes recién desinto-

xicados que aún no han desarrollado una tolerancia a los mórficos, como ya había demostrado Borowsky y Lieber en 1978 y también como comenta indirectamente Rounsabille, 1995.

La combinación de bebidas alcohólicas, barbitúricos o hipnóticos benzodiacepínicos y metadona, es una combinación suicida empleada por heroinómanos en programas de metadona.

#### 4.4.2. Anticoagulantes

Un ejemplo claro de lo anterior lo constituyen los anticoagulantes (Koch-Wesser, 1971) tipo warfarin (*shintrom*, *dicumarol*) reduciendo o haciendo inoperantes los tratamientos anticoagulantes a dosis convencionales. Son pacientes de alto riesgo incluso en abstinencia, puesto que ésta no normaliza de inmediato la inducción enzimática. Se aconseja un control riguroso, no sólo de los efectos anticoagulantes (tiempo de protrombina) sino también de la  $\gamma$ GT, incluso en ex-bebedores o alcohólicos rehabilitados. Insistiendo que en pacientes no alcohólicos pero bebedores 'normales' en la Europa del Sur es aconsejable la determinación de la  $\gamma$ GT, además del tiempo de protrombina, puesto que la CGT es un buen indicador de la posible actividad anómala de la desmetilación, glucuronización, etc. (Salaspuu, 1989).

En los bebedores 'normales' pero diarios puede disminuir el efecto anticoagulante, con notable pérdida del efecto terapéutico. Contrariamente a lo que sucede con los alcohólicos clínicos activos, en los ex-bebedores o rehabilitados con alteraciones analíticas previas, éstas indican la persistencia de la inducción enzimática que aumenta peligrosamente.

#### 4.4.3. Prevención, Educación Sanitaria y reducción de riesgos sobre la salud atribuibles a las bebidas alcohólicas

Una actividad preventiva muy significativa en Atención Primaria de los profesionales de la sanidad, podría ser, como han señalado diversos autores y se ha comentado con anterioridad, recomendar sistemáticamente

la abstinencia de bebidas alcohólicas en aquellos fármacos que está indicada la supresión de las mismas durante determinados tratamientos, puntualmente, en el supuesto bebedor 'normal'. Con ello se evitarían efectos adversos, de evidente riesgo, en las ingestas de Europa del Sur y a su vez se podrían establecer criterios de sospecha del SDA, EAP o de alcoholismo clínico. En la vertiente de la Educación Sanitaria, los pacientes empezarían a internalizar los riesgos potenciales de las bebidas alcohólicas sobre la salud.

Un claro ejemplo lo constituyen los fármacos comúnmente empleados para el tratamiento de la hipertensión.

#### 4.4.4. Hipertensión, Asistencia Primaria, bebidas alcohólicas y Educación Sanitaria.

Las investigaciones clínico-epidemiológicas advierten que la hipertensión, además de las causalidades comúnmente aceptadas en medicina interna en España, puede también estar asociada a la ingesta de alcohol. La mayoría de bebedores 'normales' que consumen diariamente alguna bebida alcohólica, o sea que son continuados, o los bebedores excesivos (*heavy drinking*) que corresponden al modelo de ingesta de Europa del Sur, presentan un patrón clínico de hipertensión con la ingesta. En el caso del SDA o EAP las manifestaciones de la abstinencia 'menor' van asociadas a la típica hipertensión lábil. Nueve estudios cruzados y seis estudios prospectivos confirman la asociación entre bebidas alcohólicas e hipertensión (Gitlows, 1986).

Según los conceptos norteamericanos, más de tres tragos al día están asociados a la hipertensión, y en un grupo importante de bebedores continuos un único trago al día es suficiente (MacMahon, 1987). En la Península Ibérica, el Dr. Abellán llamó la atención sobre esta oculta característica de la denominada, abusivamente 'hipertensión esencial' (Abellán, 1989). Según los datos estadísticos aceptados para la investigación clínico-epidemiológica, en Estados Unidos se considera que un trago o bebida equivale a una jarra de cerveza (360 ml.); una copa

de destilado (45 ml.); un vaso de vino (180 ml.); un vaso de oloroso (120 ml.) o un vaso de licor (120 ml.) que contiene según las medidas aceptadas como promedio en Estados Unidos entre 15/20 ml. de alcohol puro (12/16 grs.).

Como es evidente, estas ingestas son ampliamente superadas por los bebedores 'normales' en Europa del Sur.

Diversas investigaciones han demostrado que la disminución del consumo -si se toman *sólo* 3 tragos al día (36/48 grs.)- puede reducir la hipertensión temporalmente. En estos pacientes pueden producirse dos eventualidades:

- El paciente ha sido diagnosticado de hipertenso sin valorar su ingesta de alcohol y se le han administrado fármacos antihipertensivos. Existe un grupo de agentes antihipertensivos en los cuales dosis moderadas de alcohol pueden potenciar su efecto hipotensor y conducir a una hipotensión ortoestática o postural, con lo cual aumenta la sensación de disconfort, astenia y dejadez del paciente que *mejora*, paradójicamente *al aumentar los tragos*, con lo cual se establece un mecanismo inverso de refuerzo de la ingesta y con lo que se ha inducido al paciente a un consumo más elevado o de más tragos, con riesgo de patología enólica y la persistencia de la hipertensiva.

El propanolol, bloqueador- $\beta$ -adrenérgico (*Sumial* 10/40/retard); la hidralazina, un antiadrenérgico (*Hydrapres* 25/50 mgrs; *Neatenol Diuvas* con atenolol, bendroflumetiazida, hidralazina; *Tensiocomplet*, con reserpina, hidroclorotiazida, hidralazina); la metildopa (*Aldomet*, *Aldomet forte*, *Picten* con hidroclorotiazida, triamtereno, reserpina y metildopa; la guanetidina (*Ismelin*) y nuevos derivados bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos, oxprenolol, clortalidona (*Transitensin*) pueden eventualmente afectar incluso las aptitudes psicomotoras, si se dan estas circunstancias (Puddey, 1987). El consumo de vino no se diferencia del de cerveza, destilados o licores (Milon, 1982). El nifedipino (*Adalat*), interacciona con la cimetidina, menos con la ranitidina, e incrementa los niveles de digoxina. Con alcohol puede

retardar la reacción estímulo-respuesta. En pacientes con tratamiento con antidiabéticos orales la combinación de alcohol con nifedipino puede resultar de alto riesgo hipoglucemiante (Qureshi, 1990).

- Si la hipertensión se interpreta correctamente como un riesgo asociado a un consumo 'bajo' (*sic*) de bebidas alcohólicas en la Europa del Sur (más de tres tragos al día, 36/48 grs.), un buen método consistirá en asociar el control de la hipertensión a la deseable reducción de la ingesta de bebidas alcohólicas, haciendo que el paciente se de cuenta de la mejoría de su hipertensión al reducir o cesar en la ingesta.

Cuando el paciente es bebedor de menos de uno o dos tragos diarios, menos de 12 gramos por semana, es más difícil aconsejar la reducción, y aún más en Europa del Sur, puesto que entramos en el terreno de la sobriedad o abstinencia. Para los médicos de cabecera norteamericanos, según consejo del AMA, es preciso evaluar una historia previa de:

- a) ingestas esporádicas más altas;
- b) de enfermedad isquémica cardiaca, en la cual a nadie se le ocurre aconsejar ingestas de bebidas alcohólicas; y
- c) historia familiar de accidente vascular cerebral.

Si se da alguna de estas condiciones, se aconseja recomendar al hipertenso, aunque sea bebedor 'leve' norteamericano, la abstinencia.

#### 4.4.5. Agentes antiinfecciosos.

La capacidad del etanol de modificar la inmunidad se ha puesto en evidencia no sólo en pacientes alcohólicos, como se conocía clínicamente desde las grandes pandemias tuberculosas europeas del siglo XIX y principios del presente siglo, sino también en las ingestiones agudas esporádicas, en los estudios sobre el VIH-SIDA (Seminara, 1990). Además, determinados agentes antiinfecciosos presentan una considerable pérdida de su actividad en presencia del etanol y sus reacciones adversas pueden ser muy peligrosas.

El cloranfenicol (*Chemicetina*) presenta una interacción tipo disulfiram aunque en mucho menor grado que la misma alcoholemia produciría en presencia de dicha sustancia se produce un bloqueo relativo de la ALDH, en consecuencia una acumulación de aldehído acético, por lo que es imprescindible excluir totalmente el uso de bebidas alcohólicas con la prescripción de dicho antibiótico.

Además, el cloranfenicol es específicamente inductor enzimático potencialmente hepatotóxico, por lo que su administración en alcohólicos con EAS de tipo hepático está rigurosamente contraindicada. Tampoco pueden ser tratados los alcohólicos en fase de rehabilitación con claros antecedentes de una EAS hepática si no se han normalizado las analíticas.

La griseofulvina (*Fulcin*) ha producido al administrarse conjuntamente con bebidas alcohólicas auténticas reacciones psicóticas exógenas.

Algunos antibióticos beta-lactámicos, y concretamente cefoperazona (*Cefobid*), moxalactam y famadol, presentan también efectos de modificación de la ALDH por lo que son frecuentes las reacciones disulfiram, de menor intensidad. La responsabilidad de esta reacción corresponde al metite-trazoltiometilato (Jostell et al., 1978).

Determinadas sulfonamidas como el sulfisoxazol (*Micofurantoína*) y el sulfametoxazol (*Abactrim*, *Seprin*) tras la ingestión conjunta con cantidades bajas de etanol alteran profundamente la actividad psicomotora y pueden producir cambios negativos en la lucidez de la percepción y la atención.

La ampicilina (*Britapen*, etc), clindamicina (*Clinwas*, *Dalacin*) nafcilina, carbenicilina (*Pyopen*) y lincomicina (*Lincocin*,...) en pacientes alcohólicos activos con EAS hepática disminuyen el efecto esperado, significativamente, en relación a su dosis/peso.

Se han realizado estudios entre individuos sanos y alcohólicos a los que se les ha administrado tetraciclina (*Ambramicina*, *Kinciclina*,...) y doxiciclina (*Vibracina*,

*Retens*,...) que, a pesar de no presentar una hepatopatía diagnosticable, dichos antibióticos no actuaban al nivel terapéutico esperado en pacientes alcohólicos en los cuales la semivida plasmática era más corta (Mariné et al., 1986).

Es conocido que el metronidazol presenta una reacción disulfiram intensa y además modifica el sabor de las bebidas alcohólicas; y cuanto mayor es la ingestión de bebidas alcohólicas mayor es la reacción adversa (*Flagyl*, *Rhodogil*). Se ha empleado en el tratamiento integral de la EAP o del alcoholismo clínico por el desagradable sabor metálico -pérdida momentánea de las capacidades organolépticas- que confería a las bebidas alcohólicas, y como interdicator.

Los derivados del nitrofurano, especialmente la furazolidona (*Enterovitna*, *Saleton*) aumentan la hipotensión y contribuyen a la aparición de algunos síntomas neurológicos consecutivos a una importante reacción disulfiram.

El antiséptico urinario ácido nalidíxico, (*Wintomylon*) potencia los efectos adversos del alcohol sobre el SNC, especialmente en lo que se refiere al control de la coordinación motora y a la capacidad de orientación temporo-espacial.

En la época de elevada incidencia de la TP en la década de los años 50-60 habían sido descritos cuadros hepatotóxicos con la toma simultánea de bebidas alcohólicas e isoniazida (*Rimifon*, *Cemidon*). La isoniazida disminuye la tolerancia inmediata o aguda al alcohol, por lo que la aparición de 'embriagueces sorpresa' con dosis de alcohol relativamente discretas eran frecuentes con la administración de ese fármaco en bebedores 'normales'. La rifampicina (*Rifaldin*, *Rimactan*,...) presenta idéntico riesgo.

En pacientes alcohólicos activos con manifestaciones muy discretas de EAS hepática, y en ocasiones con analíticas absolutamente anodinas dado el aumento anómalo de los procesos de acetilación, la isoniazida es metabolizada con extraordinaria rapidez y las dosis del fármaco no producen

el efecto terapéutico esperado; y en consecuencia, se agrava la evolución de la TP.

Esta misma merma de la actividad terapéutica, en menor grado, se presenta con la rifampicina (*Rimactan*).

Contrariamente, la etionamida (*Etiocidan*) aumenta espectacularmente los efectos tóxicos inmediatos del alcohol con embriaguez, náuseas, vómitos y anorexia.

En todos los casos, las bebidas alcohólicas cambian su sabor como en el caso del metronidazol.

El ácido paraaminosalcílico (PAS) disminuye su efectividad terapéutica significativamente si se administra conjuntamente con etanol.

Un antihelmíntico, el tetracloroetileno (*Tetrazufre*) ve reducida su actividad antihelmíntica y además el etanol facilita la absorción rápida del mismo, por lo que se produce un aumento de la capacidad depresora de ambas sustancias sobre el SNC, pudiendo presentarse gravísimas alteraciones de la coordinación motora y modificaciones del estado de conciencia.

En el albendanzol (*Eskazole*), un antihelmíntico, se recomienda un riguroso control hepático antes de iniciar el tratamiento y cada dos semanas durante el mismo, debiendo interrumpirse el tratamiento si aumenta más de dos veces el límite de normalidad superior de los análisis. Como se desprende de dichos datos, en los alcohólicos clínicos y en los bebedores 'normales' de Europa del Sur, la alteración previa o durante el tratamiento será la norma. Aunque de menor riesgo, son aconsejables los análisis previos de perfil hepato-alcohólico en el empleo de pirantel (*Trilombrin*) en alcohólicos clínicos y en EAS hepáticas.

#### 4.4.6. Analgésicos

El paracetamol o acetoaminofen es oxidado vía citocromo-P-450 microsomal, siendo evidente la inducción de los sistemas enzimáticos en competencia con el etanol (Sato et al., 1981; Blake y Raucy, 1986).

El autor tuvo hace años en el hospital donde había trabajado, interconsultas por pacientes ingresados por un cuadro agudo quirúrgico no relacionado o no interpretado como vinculado a problemas de alcohol o a una EAP. Después de unas horas o 2-3 días de ingreso, el paciente presentaba como consecuencias de la abstinencia *menor*, y como es frecuente incluso sin estas circunstancias, cefaleas, dolores articulares y musculares, malestar general, y se había indicado paracetamol; el paciente había iniciado una profunda alteración AST/GOT/ALT/GPT y del tiempo de protrombina, con ictericia, e iniciación de una insuficiencia hepática, que puede llegar a ser muy severa (Seef et al., 1986).

En pacientes alcohólicos o en bebedores, es preferible ante la duda usar ácido acetilsalicílico con protección gástrica o ácido mefeánico como recomendaban los escandinavos y anglófonos (*Coslan* de Parke-Davies, de 250 mgrs. cap. y sup. de 125, 250 y 500 mgrs.) (Mariné y cols., 1986; Schüller, 1991).

#### 4.4.7. Bebidas Alcohólicas y AINES

Existe una serie de analgésicos-antiinflamatorios con características no esteroideas o AINES, como el naproxeno (*Naprosyn*, *Antalgin*, etc); ibuprofeno (*Neobrufen*, *Altior*, etc); indometacina (*Inacid*, *Indonilo*, etc); fenilbutazona (*Butazolidina*); diclofenaco (*Voltaren*, *Dolotren*, etc); oxifenbutazona (*Tanderil*). Es importante señalar que un mecanismo parecido al de los opioides se presenta con los AINES, con una ingestión puntual y aguda de bebidas alcohólicas se aumenta su actividad agresiva local digestiva y en general se ven potenciados sus efectos adversos.

Como paradoja, en un alcohólico clínico activo con el sistema microsómico hepático 'ocupado' en la oxidación del etanol, disminuye el aclaramiento plasmático y se potencia su acción en los aspectos negativos o adversos (Mariné y cols., 1986).

Además, siempre se advierte que están contraindicados en los antecedentes de gastritis, úlcus gastro-duodenal, hepatopatías y alteraciones de la coagulación, patologías

que estadísticamente es significativo que vayan asociadas a EAS.

A su vez aumentan los niveles plasmáticos de digoxina (*Digoxina Boehringer Mann*, *Lanacordin*) como lo hace la ingestión de bebidas alcohólicas en dosis de 3-6 tragos (36-48-72-96 grs. de etanol / 24 h.)

#### 4.4.8. Los antidepresivos

Aunque poco empleados, los IMAO Tranilcipromina (*Parnate*) Fenilzina (*Nardelzine*), independientemente de sus interacciones severas e incluso mortales con alimentos con dosis elevadas o moderadas de tiramina (Kaplan y Sadock, 1993), con las bebidas alcohólicas son capaces de provocar graves reacciones adversas o un aumento aditivo de los efectos depresores sobre el SNC, al potenciar su acción, con alteraciones psicomotoras.

Los antidepresivos tipo tricíclico, tetracíclico, reducen la recaptación de la noradrenalina y de la serotonina; y tienen, en general una acción anticolinérgica o antiserotoninérgica aditiva con el alcohol, en relación a la dosis. Dosis bajas que sólo producen efectos simpaticomiméticos o anfetamínicos pueden antagonizar clínicamente los efectos depresores sobre la corteza cerebral del alcohol, produciéndose un efecto cocaína-alcohol o anfetamínico-etanol. Este amplio conjunto de fármacos antidepresivos -*Tofranil*, *Anafranil*, *Triptyzol*, *Surmontil*, *Sinequan*, *Pertofrane* (actualmente no disponible en España, pero sí en Andorra y Francia, e indicado en los casos de dependencia-adicción cruzada alcohol-cocaína), *Paxtibi*, *Ludiomil*, *Mienserina*, etc.- incluyen, en general, fármacos que se metabolizan en el hígado mediante glucuronización, función que se altera con ingestas prudentes de alcohol (3-6 tragos al día), y está alterada en alcohólicos clínicos y puede continuar alterada durante la rehabilitación. El alcohol aumenta los efectos adversos de estos antidepresivos y disminuye su eficacia terapéutica. Cuando la dosis de antidepresivos supera en los tricíclicos los 75-100 mgrs. al día, puede aumentar espectacularmente el nivel de sedación, con retardo psicomotor y tendencia a la hipotensión, con un riesgo

muy importante para la conducción de vehículos o manejo de maquinaria, cuando se consumen bebidas alcohólicas y en los alcohólicos clínicos. Aumenta, asimismo la susceptibilidad a las convulsiones.

Los antidepresivos inhibidores de la recaptación serotoninérgica, como el *Dumirox* o la fluvoxoamina, potencian los efectos del alcohol con un profundo enlentecimiento de las respuestas psicomotoras, consecuencia del retardo de la oxidación hepática.

La paroxetina o *Seroxat*, a pesar de presentar un perfil de potente inhibidor selectivo de la serotonina y no presentar efectos colaterales colinérgicos, tiene que ser administrada con precaución en caso de enfermedad hepática. Su indicación en alcohólicos clínicos o en alcohólicos en rehabilitación, independientemente del estudio del riesgo en el *alcoholismo clínico*, está pues sujeta siempre al control analítico, dada la frecuencia de alteración hepática en los pacientes alcohólicos cuando acuden a tratamiento en el contexto español.

En opinión de Kaplan (1993) la información sobre los posibles efectos adversos de la sertralina o *Aremis* es incompleta, pero su biotransformación es hepática por demetilación, produciendo modificaciones de las concentraciones plasmáticas del warfarin y de la digoxina, como también realiza el etanol. Dado que los alcohólicos clínicos en el contexto español presentan frecuentes alteraciones analíticas, si se utiliza este antidepresivo es aconsejable además de la analítica convencional de perfil alcohólico citada, emplear el tiempo de protrombina aunque no se empleen dicumaroles.

El antidepresivo más complejo de evaluar, dadas las informaciones formalmente ajenas a la industria farmacéutica aparecidas masivamente en los medios de comunicación social que han empañado su evaluación clínica objetiva, es la fluoxetina. Su indicación en pacientes alcohólicos o su posible prescripción en alcohólicos clínicos identificados, no activos o en rehabilitación tiene que hacerse con precaución. Es un derivado de la fenilpropilamina, que tiene,

como una de sus características, aumentar el nivel plasmático de las benzodiazepinas. Dada la específica relación de conflicto entre las benzodiazepinas y alcohólicos en activo, en los bebedores 'normales' y en los alcohólicos clínicos aunque estén en rehabilitación, se recomienda su prescripción con analíticas previas de perfil alcohólico y no administrarlo conjuntamente con benzodiazepinas.

Un fármaco considerado 'neurológico', pero con una estructura similar a los tricíclicos, la carbamezapina o *Tegretol*, puede favorecer por su efecto anticolinérgico un retraso en el vaciado gástrico y favorecer la absorción del alcohol, potenciando sus efectos depresores centrales.

Dado que su indicación tradicional fue la psicosis maniaco depresiva y la unipolar recurrente, situamos el litio en el apartado de los antidepresivos a pesar de sus indicaciones también en las psicosis esquizofrénicas y en los trastornos del control de impulsos, que han inducido a prescribirlo en crisis erráticas de violencia, en la bulimia y en los 'excesos de alcohol' (Belmaker, 1981; Kaplan, 1993).

Se emplea como carbonato de litio (*Plenur*).

Se desconoce el efecto del etanol sobre las concentraciones de litio en el plasma en la especie humana. Se sabe que en animales aumenta la toxicidad del litio. La administración aguda de etanol, en el animal, aumenta el nivel de litio plasmático puntualmente. Clínicamente la ingesta persistente de bebidas alcohólicas conjuntamente con el litio, en algunos casos, ha precipitado la aparición de temblor, de difícil evaluación como alcohólico o secundario al litio, que ha desaparecido con la supresión de las bebidas alcohólicas.

#### 4.4.9. Antihistamínicos

Muchos antihistamínicos, especialmente derivados de la difenhidramina (*Benadryl*), bromfeniramina (*Ilvico*), dexbromfeniramina (*Polaramine*), meclicina (*Navicalm*), clorfeniramina y otros de nuevo cuño, aumentan los efectos sedantes y depresores

en presencia de alcoholemias bajas. En alcohólicos activos su efecto antihistamínico es mucho menor en las dosis convencionales, y aparecen efectos sedantes de intensidad no esperada.

#### 4.4.10. Antagonistas H2

Los antagonistas de los receptores H2 (ranitidina, cimetidina, *Tagamet...*) no son útiles en la gastritis alcohólica. Además, la cimetidina es frecuentemente causa de aumento de los efectos agudos del etanol, sea en bebedores no dependientes, en alcohólicos identificados, o en SDA, sin alteración de la mucosa gástrica. Algunos dependientes del alcohol (SDA o EAP), identifican la toma de cimetidina con un mayor efecto euforizante y más inmediato, con dosis más bajas de alcohol (Kuwayama, et al., 1987; Tarnawski et al., 1987).

Hay que señalar que siendo relativamente frecuente la sintomatología de pituitas matutinas, pirosis, digestión pesada, gastralgias, mal sabor de boca, halitosis, o factor, etc. en alcohólicos clínicos activos eventualmente no identificados (Oates, 1988), la administración de cimetidina con alcohol, se potencian los efectos adversos de este último. Si se añaden antidepresivos (tricíclicos o tetracíclicos) existe una reacción aditiva de todos los fármacos, pudiendo presentarse un cuadro de agitación, desorientación, trastornos de conciencia, etc que pueden desembocar en un *delirium* tóxico.

En las gastritis, gastralgias, pirosis, etc en pacientes con una razonable información clínica de antecedentes de ingestas agudas de bebidas alcohólicas o de SDA o alcoholismo clínico, se recomienda el sucralfato (*Gastral, Urbal*).

#### 4.4.11. Antidiabéticos orales

Los antidiabéticos orales (*Diabinese, Daonil, Glibenese, etc*) con el alcohol, tienen tendencia general a aumentar su metabolismo y en algunos de ellos es capaz de acortar su vida media casi un 50% (Schnoll, 1982).

Su efecto puede disminuir en cualquiera de las hepatopatías alcohólicas, con mayor

riesgo cuanto más alteración histológico-funcional está presente. Algunos antidiabéticos orales pueden producir efecto *antabus*, pero el riesgo potencialmente letal está en la hipoglucemia de presentación errática e impredecible con la combinación de estos fármacos y etanol (Nikkila et al., 1975).

Las biguanidinas -metformina (*Glucophage*), fenformina (*Diabis*) y sulfonilureas-, producen reacciones disulfiram por su capacidad de inhibición enzimática (ALDH), como la tolazamida -carbutamida (*Nadisan*), acetoexamida (*Gamadiabet*), tolbutamida (*Rastinon*) y glipizida (*Minodiab*)-. Esta reacción es extraordinariamente violenta con la clorpropamida *Diabinese-Clordiabet* (Tang-Fui y Keen, 1983).

#### 4.4.12. Barbitúricos

Es conocido desde principio de siglo que la ingestión simultánea de bebidas alcohólicas y barbitúricos produce un aumento de los efectos sedantes de ambas sustancias, con riesgo de depresión de la actividad respiratoria que puede llegar al paro respiratorio en dosis de barbitúricos y de alcohol alejadas de la dosis letal.

Desde su empleo clínico por primera vez, aproximadamente en 1904, con el nombre de *Veronal*, se conoció inmediatamente su riesgo toxicomanígeno. Unos meses después de su comercialización, aparece en *The Lancet* 1:223 (1904) un artículo del internista Dr. Clarke, en el que se advertía que una mujer joven de 19 años 'en cada una de las consultas me imploraba cada vez más *Veronal*, llegando a amenazarme si no accedo a su petición'; consiguió dosis de otros médicos y finalmente sufrió una crisis de *delirium* tóxico. Pocos años después, entre 1912-1913, se describió el 'veronalismo' como toxicomanía.

Como sucede actualmente con los riesgos de las bebidas alcohólicas, había clínicos prácticos que denunciaron sus riesgos y otros que por múltiples razones, supuestamente 'técnicas', negaban la evidencia del riesgo. De hecho, lo que los clínicos, los familiares y los barbiturómanos conocían por su desgraciada experiencia fue confir-

mado técnicamente en 1950 por Isbell, incluyendo su tolerancia cruzada con las bebidas alcohólicas (Varenne, G, 1969).

Contrariamente, en los alcohólicos activos los barbitúricos presentan una evidente disminución de sus efectos terapéuticos, incluso en los casos de convulsiones epilépticas asociadas a la patología alcohólica o las propias del mal comicial (Conde-López et al., 1987).

Se conoce que los barbiturómanos de principios y mediados del presente siglo presentaban síndromes de abstinencia muy difíciles clínicamente de distinguir del *delirium tremens* enólico; solo los antecedentes y la historia clínica permitían el diagnóstico.

Posteriormente, diversos estudios experimentales demostraron que la semivida de eliminación del pentobarbital se incrementa de 29/30 horas a 58/60 horas después de la ingesta aguda de alcohol.

Por contra, la ingesta persistente de alcohol durante 30 días reduce la vida media del pentobarbital de 35/36 horas a 24/26 horas.

Como el alcohol, los barbitúricos son inductores enzimáticos hepáticos. También alteran los receptores del ácido- $\gamma$ -aminobutírico (GABA) y los receptores benzodiazepínicos/canal cloro.

Actualmente su empleo en la epilepsia, mal comicial o 'epilepsia vera', sólo está indicado cuando otros anticonvulsivos de menos riesgo y mayor beneficio han demostrado ser poco eficaces. En cualquier caso, la supresión de su administración debe ser siempre gradual.

Sus efectos adversos son semejantes a los de las benzodiazepinas pero más rápidos, con menor tiempo de administración, pérdida cualitativa del efecto sedante con alteración del nivel de conciencia, hiperactividad sin objetivos (disforia paradójica) y desorganización cognoscitiva. Eventualmente, irritabilidad y trastornos motores que hacen imposible una acción manual que requiera rapidez y fineza.

Están contraindicados rigurosamente en bebedores 'normales' y en pacientes alcohólicos activos y rehabilitados.

Un sistema suicida muy conocido consiste en utilizar la interacción alcohol-barbitúricos, aunque actualmente es más habitual utilizar la interacción benzodiazepinas hipnóticas-alcohol.

Los antiepilépticos derivados de la difenilhidantoína inducen el sistema microsomal. Si no se ha aconsejado la abstinencia de bebidas alcohólicas, pueden ocurrir dos eventualidades:

- la ingestión persistente de etanol obliga a aumentar la dosis de hidantoína-fenitoina para mantener el efecto anticonvulsivo terapéutico.
- el aumento de la ingesta de bebidas alcohólicas esporádico, pero significativo, induce crisis convulsivas al elevar bruscamente la metabolización de la fenitoina (*Epanutin-Neosidantoina*); o sea, reducir drásticamente en nivel plasmático del fármaco.

Incluso el control de los niveles hemáticos de fenitoina acusa la ausencia o presencia de bebidas alcohólicas.

#### 4.4.13. Benzodiazepinas

En el caso de las benzodiazepinas está demostrado un aumento de los niveles plasmáticos de las mismas cuando se ingieren conjuntamente con bebidas alcohólicas, incluso en presencia de uno o dos tragos (12-16-24-32 gramos). El diazepam, el clordiazapóxido y el clobazam cumplen especialmente este acierto (Cook, 1984; Miller, 1991).

Contrariamente, el oxazepam y el lorazepam precisan cantidades de alcohol más elevadas o una alcoholemia relativamente baja (0'6-0'8 por litro) persistente y continuada, con lo cual su actividad biometabólica adversa se presenta fundamentalmente en alcohólicos activos (Bragel, 1986; Freixa, Masferrer y Sala, 1988).

En la actualidad este riesgo aún es más elevado con el alprazolam y el triazolam, sumamente peligrosos y a nuestro criterio

rigurosamente contraindicados en el SDA o EAP, en alcohólicos clínicos, en bebedores 'normales' y en una amplia gama alcohólicos sintomáticos a psicosis, incluyendo las depresiones con supuesta ingestión 'terapéutica' (?) de bebidas alcohólicas. Si desgraciadamente se tiene que atender a un alcohólico 'clínico', que por su sintomatología (autoengaño-engaño) no se ha evaluado su 'alcoholomanía' y le ha sido prescrito el triazolam o el alprazolam, será preciso durante la desintoxicación y excepcionalmente, utilizar dosis porcentualmente menores de clormetiazol asociadas a dosis bajas de cloracepato dipotásico, puesto que la propia industria farmacéutica ya advierte que las disminuciones diarias de alprazolam sólo pueden ser en el mejor de los casos de 0'5 mg. cada 72 horas y añade que algunos pacientes pueden requerir una reducción todavía más lenta. Entre estos 'algunos' están con seguridad aquellos pacientes con SDA o EAP, los alcohólicos clínicos y, desde un estricto punto de vista farmacológico, pueden también estar comprendidos en dicho epígrafe un gran número de bebedores 'normales' de Europa del Sur.

#### 4.4.14. Hipnóticos no barbitúricos

Es muy importante conocer que la promoción de determinados hipnóticos que se han comercializado con la propaganda de que 'no son barbitúricos', no poseen en referencia al alcohol niveles de seguridad mayores que los barbitúricos que pretenden reemplazar. Uno de estos es la metacualona y la glutefimida (*Doriden*) que han demostrado su potenciación de los efectos adversos de las bebidas alcohólicas.

En general, este tipo de hipnóticos tienen como consecuencia final la persistencia de alcoholemias elevadas con tiempos no habituales.

Los hipnóticos no barbitúricos derivados de las benzodiazepinas, en especial el nitrazepam y el flurazepam, presentan características de potenciación de los efectos depresores del alcohol y de la propia sustancia. Es clínicamente patente que los

alcohólicos activos y también los adictos a los opiáceos, tanto de mórficos como la metadona, tienen preferencia selectiva por este tipo de hipnóticos, aunque los mecanismos por los cuales esta elección existe no están totalmente dilucidados (Flunitracepan o *Rohipnol*).

#### 4.4.15. Otros tranquilizantes

El meprobamato (*Dapaz, Miltown, etc.*) aumenta su semi-vida media de eliminación 3-4 veces sus valores normales si se ingiere, esporádicamente, una dosis alta de alcohol (6-8 tragos continuados en 2/4 h.). Contrariamente, en alcohólicos clínicos con alcoholemias menores pero con inducción enzimática, tiende a disminuir su efecto de una manera tan notable que la tendencia es aumentar la dosis de meprobamato. Se produce, como con las benzodiazepinas, la clásica tolerancia cruzada que conduce progresivamente al aumento de consumo de etanol y del fármaco.

Un relajante muscular, el carisoprodol (*Somalgit, Fibrosone*) ha presentado efectos aditivos con las bebidas alcohólicas, habiendo sido descritos casos de paro respiratorio (Mariné y cols., 1986).

#### 4.4.16. Antipsicóticos o tranquilizantes mayores

El alcohol puede potenciar los efectos depresores sobre el SNC de los antipsicóticos en general. Cuanto mayor sea la actividad anticolinérgica del neuroléptico, mayor interacción aditiva fármaco-alcohol.

El aumento de los efectos sedantes, hipotensores (colapso ortoestático) y el riesgo de una depresión respiratoria grave y errática, es otra de las características de esta acción aditiva.

El empleo de neurolépticos 'depot' puede ser un riesgo no controlable de efectos adversos aditivos.

La clorpromazina (*Largactil*), la levomepromazina (*Sinogan*), la trifluoperazina (*Eskazine*) y la pimozida (*Orap*) se ha com-

probado que disminuyen la metabolización del etanol y aumentan los efectos de éste. La proclorperazina, la promazina y en menor grado la tioridazina (*Meleril*), producen un aumento de la incoordinación motora y, en algunos casos, las bebidas alcohólicas han potenciado los efectos extrapiramidales adversos (Kaplan, 1993). La clozapina (*Leponex*), tiene un especial riesgo con el etanol, con las benzodiacepinas y los antihistamínicos.

Las butirofenonas (*Haloperidol*), el derivado tioxanténico (*Navane*), el zuclopentixol (*Cisordinol*) y el clorprotixeno, también aumentan los efectos adversos del alcohol y del psicofármaco (Mariné, 1986), como también pasa con el sulpiride (*Dogmatil*).

## 5. PSICOPATOLOGIA DEL SDA O EAP DEL ALCOHOLICO CLINICO Y FARMACOS PSICOTROPICOS

Desde la vertiente de las patologías asociadas al consumo de bebidas alcohólicas, es imprescindible valorar no sólo la realidad objetiva de los trastornos metabólicos inducidos por el uso de las bebidas alcohólicas en un SDA o EAP, sino estudiar en qué medida, cómo y en qué medio el sujeto afectado vive su experiencia alcohólica. El paciente, sea cual sea su trabajo o profesión, no percibe la inducción enzimática, la desmetilación, la alteración de la glucuronización, etc.

Además, durante un largo período de tiempo, dada la 'tolerancia social' hacia las bebidas alcohólicas, los conflictos los vivirá ajenos al alcohol; la persistencia de los mismos, y el intento de entender y comprender el 'plus' de trastornos condicionados por alteración enólica, conllevará un complejo constructo de vivir y relacionarse destructivamente con uno mismo y con los otros, que calificamos de 'neurosis alcohólica'. Es decir, un recubrimiento de aprendizajes, cogniciones y emociones sobre la relación sujeto-bebidas alcohólicas que altera profundamente el vivir y el sentir. La supresión del tóxico puede mejorar y de hecho mejora la hepatopatía, la polineuritis, incluso la encefalopatía, pero no cambia la relación

vivencial con las bebidas alcohólicas. Su naturaleza bioquímica y efectos sobre el SNC (*imprinting* o memoria neuronal, base de los reflejos condicionados) y el proceso metabólico hepático paralelo, que conjuntamente con las características polidimensionales de la 'neurosis alcohólica' continuarán generando una *necesidad*, que es a la vez, biometabólica y de los aprendizajes; necesidad compleja que será sentida y percibida subjetivamente como un deseo legítimo. El proceso de enfermar conllevará a una de las características básicas -entre otras- de la evolución procesual o neurotización del bebedor: la intensa dificultad para interpretar y valorar la propia experiencia negativa de su relación personal con las bebidas alcohólicas.

El autoengaño es una de las manifestaciones más llamativas, pero no la única. Es la negación; no de la opinión, comentarios, consejos, inventivas o insultos de los otros, sino la negación de la propia experiencia adversa, desagradable o conflictiva vivida; y es expresión de los efectos del alcohol sobre el SNC (Le Bourhis, 1988).

Dadas las condiciones de iniciación del proceso en un medio sociocultural que tolera las ingestas abundantes y continuas, cuyo aprendizaje puede iniciarse en la infancia o en la adolescencia, y existiendo un modelo sociocultural de ingesta vitivinícola, es decir, ingestas sucesivas -en principio no muy elevadas-, la 'trampa' consiste, en el modelo habitual, mayoritariamente en Europa del Sur de bebedor, aunque no lo sea ya predominantemente de vino (el vino es aún el 58% del alcohol puro consumido) (Rooney, 1991), en el precoz establecimiento de un lento proceso de tolerancia bioquímica sobre el SNC, o sea, una neuroadaptación.

En la práctica, esto significa que existe un importante grupo de bebedores con un SDA o EAP que en pocas ocasiones, durante los años que evolucionará el proceso, tendrán una intoxicación aguda o embriaguez. Puede afirmarse que Europa del Sur es una zona de un elevado número de pacientes con 'alcoholismo clínico' y con un relativamente bajo nivel de embriaguez franca o

manifiesta, como repetidamente se ha dicho.

Se da la paradoja que la embriaguez no es un síntoma patognomónico que permita caracterizar la enfermedad. Lo típico es la intoxicación subintrante, un estado de subembriaguez que permite actos complejos, tomar decisiones, etc durante un tiempo -en ocasiones años- y sólo aquellos que conviven con el afectado y le conocen (incluso pueden ser compañeros de trabajo) identifican la conducta anómala del afectado y saben que depende de los sucesivos niveles de ingesta. Es por ello que determinadas conversaciones o tomas de decisiones durante un tiempo se hacen por las mañanas, cuando es notorio que el/la afectado/a se encuentra 'en un mejor estado'.

Dadas todas las características biológicas, bioquímicas, comportamentales y socioculturales que concurren en el alcoholismo, es básico para elegir un proceso terapéutico correcto abordarlo como un problema bioconductual, con manifestaciones psicosociales complejas y, en la mayoría de los casos, complicaciones médicas; por ello denominamos a nuestros pacientes, como hace Vaillant (1983), 'alcohólicos clínicos'.

Es necesario que el proceso de tratamiento formule con claridad objetivos inmediatos y a corto plazo, que van a constituir la iniciación del tratamiento (desintoxicación), adaptados a las posibilidades reales de cada caso, evaluando con especial atención a su entorno y elegir con el máximo cuidado los fármacos a emplear para la desintoxicación.

El empleo de fármacos en el tratamiento de la EAP o SDA es imprescindible en la desintoxicación y hay que intentar evaluar lo mejor posible los riesgos, no sólo del síndrome de abstinencia menor y mayor, sino de todo el cortejo de condiciones psicopatológicas 'alcohólicas', de las bioquímicas de la neuroadaptación, de la inducción enzimática y simultáneamente de EAS, en el caso de los alcohólicos clínicos, teniendo en cuenta todos los aspectos citados y el entorno.

A nuestro criterio, sólo es aconsejable la administración de fármacos en la desintoxicación-deshabitación en períodos de tiempo cortos (no más de 8-10-15 días) y si el paciente cumple la condición de desintoxicación domiciliaria u hospitalaria; y naturalmente, si no están indicados por una EAS (hepatopatía alcohólica, pancreopatía alcohólica, polineuritis alcohólica, gastritis, etc.) (Lieber, 1982), sin olvidar las indicaciones farmacológicas -que no vamos a especificar aquí- del tratamiento del *delirium tremens* (González-Monclús; Freixa et al., 1993) de la neuritis óptica o de otras patologías orgánicas.

La afectación hepática, detectada por los indicadores biológicos, justifica que los fármacos tranquilizantes, en especial benzodiazepínicos, mejoren la vivencia de disconfort del alcohólico, puesto que normaliza la anomalía (la biometabólica hepática/SNC); y con seguridad, dadas las características de las encefalodiazepinas (recordemos que existe ya el antagonista como fármaco disponible, flumazenil *Anexate-Roche*) también del SNC. Pero ésta es una normalización de la anomalía inducida por etanol, y tiene como consecuencia que el alcohólico vive esta normalidad, que es artificial, como ha vivido los efectos de las bebidas alcohólicas. Tardará más o menos, pero se transformará en un 'bebedor seco', es decir, en un *no bebedor* que continuará con conflictos y problemas que tendrán el indeleble sello de la psicopatología y sociopatología alcohólica.

### 5.1. Fármacos de elección para la desintoxicación

El riesgo de dependencia-adicción es menor con el clometiazol o *Distraneurine* (Jostell et al., 1978), debido a las características de este fármaco, puesto que su metabolización no interfiere directamente en el complejo metabolismo hepático; pero en algunos pacientes, su efecto sedante les evita enfrentarse con su triste o pseudodepresiva realidad alcohólica y buscan desesperadamente su efecto sobre el SNC. La desviación es mucho menos frecuente que en el caso de las benzodiazepinas.

El tetrabamato (*Sevrium*) es un polímero del carbamato-meprobamato, ampliamente empleado en Europa, muy eficaz en el síndrome de abstinencia menor y mayor del alcohol (Soler-Insa, 1988) incipiente o inicial, con efectos antitremóricos, miorelajantes y anticonvulsivos. Clínicamente y a dosis convencionales no ha presentado, con una utilización limitada a la desintoxicación, fenómenos de actividad alcohol-sustitutoria.

El tiapride (*Tiaprizal*) se trata de una molécula de síntesis del grupo de las benzamidas sustituidas, con similitudes con el sulpiride y la metoclopramida. Tiene un efecto ansiolítico discreto. No tiene efectos extrapiramidales, pero carece de poder anticonvulsivo. Su empleo en la desintoxicación se ha demostrado eficaz y sin riesgo. Eventualmente, si existen antecedentes o sospechas de crisis convulsivas es aconsejable balancear las dosis con clormetiazol (Soler-Insa, 1988). Sólo su utilización en períodos de más de seis meses ha generado una cierta vinculación no deseable, en pacientes probablemente alcohólicos sintomáticos a sus crisis de ansiedad-pánico o en depresivos (uni o bipolares). Como todo fármaco capaz de reducir la ingesta de bebidas alcohólicas durante determinados períodos de tiempo, podría desarrollar esta reducción de la dosis de etanol -dosificación de inducción farmacológica- en un grupo de bebedores sintomáticos. En los alcohólicos clínicos o 'verdaderos' (Vaillant, 1983) podría actuar reduciendo la ingesta, como hacen algunos antidepresivos que por su actividad neuroquímica y metabólica la reducen, pero como se interpreta subjetivamente su acción como 'un efecto alcohol' por parte del sujeto afecto de SDA o del alcohólico clínico, estamos rozando los riesgos del 'bebedor seco'.

Su utilidad, como la del clormetiazol y tetrabamato, está fuera de toda duda si se realiza en el marco de una psico-socioterapia integral y con los plazos señalados para la desintoxicación y/o tratamiento de los síndromes de abstinencia menor y mayor.

Naturalmente a dichos fármacos específicos se deben añadir aquellos que las posibles EAS precisen.

## 5.2. Riesgos ajenos, intrínsecamente, a los fármacos

El riesgo de las 'modas' diagnósticas y terapéuticas puede incidir negativamente en el tratamiento de la EAP o SDA. Es conocido que el autoengaño, la inmadurez alcohólica y la depresión alcohólica son la psicopatología clave para comprender cómo vive y percibe el alcohólico su vida con alcohol.

La existencia de una vivencia depresiva y la persistencia de la misma durante los primeros tiempos de la abstinencia es precisamente una de las claves metabólicas de la conducta alcohólica, según los datos procedentes de sujetos alcohólicos durante el consumo, de los síndromes de abstinencia (menor y mayor), de los efectos observados en bebedores con ingesta experimental voluntaria y, como en toda investigación de una sustancia o fármaco, de los modelos animales. En todos los casos, la ingesta aguda o la persistente -propia de los pacientes alcohólicos- induce cambios significativos en la neurotransmisión. No existe ninguna duda que los sistemas serotoninérgicos (Ballenger, 1971; Branchey, 1981), dopaminérgicos (Casas et al., 1994), aminoexcitadores y gabaérgicos se alteran y se conoce que estos cambios representan el sustrato biomolecular de la neuroadaptación, o sea, de la ingesta continuada, de la tolerancia, de signos y síntomas de abstinencia, y de las dificultades del sujeto para la identificación *como una necesidad* biometabólica imperiosa y patológica de la búsqueda de las bebidas alcohólicas y su confusión con un deseo legítimo y libre.

Si esto es así, el hecho de que consumidores moderados de alcohol disminuyeran su consumo con la administración de fluoxetina y venlafaxina de una forma llamativa, no indica necesariamente un beneficio del efecto antidepresivo, sino que también podría interpretarse como un 'efecto alcohol' del antidepresivo.

La realidad clínica en el empleo previo (antes de una abstinencia persistente de más de 3-6 meses de antidepresivos), evidencia que el uso de éstos reduce la ingesta durante un lapso de tiempo no superior a tres meses. La ingesta de bebidas alcohólicas y

de antidepresivos, simultáneamente, es el motivo que precipita la consulta alcoholológica, tanto pública como privada.

La atribución de síntoma a la ingestión continuada y persistente de bebidas alcohólicas con las características del SDA o EAP, y en alcoholismo 'clínico' con la no valoración de las abstinencias temporales, 'espontáneas' o dosificaciones (item 14 de Jellinek) como un acaecer de la historia natural de la enfermedad, al no justipreciar los estudios *prospectivos* (Vaillant, 1983) fuera del marco de la práctica clínica retrospectiva con la mentalidad de usuario del profesional (Freixa, 1990a), y dados los supuestos actuales del doble diagnóstico, constituyen para el alcohólico una forma de escape o huida hacia delante (dada su particular psicopatología y sociocultura del medio) que determinados enfoques contribuyen a propiciar con la prescripción de antidepresivos y benzodiacepinas que el paciente, finalmente, tomará con las propias bebidas alcohólicas.

La rapidez en la prescripción de antidepresivos o benzodiacepinas, o su combinación, es bien aceptada por el paciente, que prefiere paliar momentáneamente su *ansiedad alcohólica* con otra sustancia química que le mejora un corto período de tiempo, y además le obviará el diagnóstico *estigmatizador* de alcohólico que, en el fondo, la familia prefiere no aceptar. Siempre, socioculturalmente y paradójicamente, estar deprimido, *neura*, fóbico, etc. ha tenido mejor *cartel* que ser alcohólico en la Europa del Sur.

En los estados de ansiedad o angustia, o de pánico, un clínico como Schukit ya advertía que casi un 80% de alcohólicos ingresados en un centro hospitalario presentaban una clínica compatible, en múltiples rasgos clínicos relevantes, con las crisis de pánico (Schukit, 1990).

El empleo de ansiolíticos de cualquier naturaleza sin abstinencia, conducirá (con evidente participación activa del alcohólico y también de su complejo microsomal hepático y su neuroadaptación enólica) a la 'sustitución' alcohólica, con el típico desarrollo de un 'alcoholismo seco'.

El sentido común alcoholológico ha de tener muy presente que toda historia clínica y el subsiguiente diagnóstico son siempre retrospectivos y que el estudio prospectivo (o sea, la historia natural de la enfermedad), nos obliga a ser sumamente cuidadosos en interpretaciones apresuradas, inducidas por la psicopatología alcohólica y la sociocultura del paciente, de su propio grupo familiar y del medio proenólico del entorno del profesional.

Sólo la evidencia de un trastorno mental mayor previo a la relación patológica con las bebidas alcohólicas, podrá justificar el empleo de psicofármacos en los denominados alcoholismos sintomáticos. El supuesto del doble diagnóstico, si la información sólo se obtiene del paciente, está distorsionada, sesgada, deformada, como es habitual en la psicopatología alcohólica; es decir, como síntoma de la EAP. E incluso la información del afectado y de los allegados, en muchas ocasiones, minimiza la conducta alcohólica y magnifica las supuestas causalidades psicológicas/psicopatológicas (Torres et cols., 1994).

Hay que recordar que en una primera entrevista todos los pacientes alegan motivaciones que justifican su conflictiva relación con las bebidas alcohólicas. El profesional atento tiene que evaluar estas excusas o explicaciones enólicas como síntomas del proceso y no darles otro valor. Sólo el tiempo en abstinencia, permitirá una nueva evaluación psicopatológica y un abordaje diversificado; y en abstinencia mínima de tres a seis meses, los supuestos de la psicopatía, ansiedad-angustia-pánico, depresión, etc. se habrán mitigado o en muchos casos 'fundido'.

Dadas las características de los psicofármacos utilizados en las psicosis y sus efectos adversos asociados a ingestas elevadas de alcohol e incluso con ingestas muy bajas en algunos psicofármacos, se da la paradoja que el uso de bebidas alcohólicas por un enfermo mental psicótico -como antes se ha indicado con los antidepresivos- constituye a corto plazo la elección de un 'fármaco' -las bebidas alcohólicas- de riesgo, equivocado o erróneo que complica y agrava la

evolución de la enfermedad, siendo la abstinencia persistente en estos pacientes la única posibilidad de evaluar su evolución, si se les prescriben determinados antipsicóticos.

El alcohol, como se ha indicado, potencia, en general, los efectos sedantes-depresores sobre el SNC de los antipsicóticos en general.

Eventualmente se han descrito casos de asociación aditiva adversa de antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y alcohol, o de opiáceos, antipsicóticos y/o antidepresivos y alcohol que han evolucionado con hiperpirexia maligna o, en grandes fumadores, con insuficiencia respiratoria y broncoplegia de elevado riesgo.

En otros casos, los efectos hipotensores, se aumentan no sólo con el riesgo del colapso ortoestático sino, como en el caso anterior, por una grave depresión respiratoria grave y errática.

Estos riesgos están más acentuados en aquellos bebedores sintomáticos considerados intermitentes o dipsómanos, de importantes cantidades de bebidas alcohólicas ingeridas por 'impulsos psicóticos' esporádicos.

La actividad anticolinérgica del neuroléptico determina la interacción aditiva fármaco-alcohol.

El empleo de neurolépticos 'depot' puede ser, como se ha dicho, un factor de riesgo adicional.

La valoración del empleo de fármacos interdictores (disulfiram y carbimida) corresponde al marco del tratamiento integral de la EAP y del alcoholismo 'clínico', y sus indicaciones están rigurosamente pautadas en estos casos. Su empleo en el caso de los alcoholismos sintomáticos verdaderos estará también sujeto a un riguroso control, debido a sus riesgos.

**Nota:** Los nombres registrados de DCI han sido elegidos rigurosamente al azar de Mariné y cols., 1986 y VI-Medicon, 1995.

## BIBLIOGRAFIA

- Abellán, J. A.** (1989). Consumo alcohólico e hipertensión arterial. *Hipertensión* 6 (5) 319-326.
- American Medical Association** (1977). *Manual on Alcoholism*. (3.ª ed.) Wisconsin. Estados Unidos.
- Ballenger, J. C.; Goodwin, F. K.; Major, L. F. et al.** (1979). Alcohol and central serotonin metabolism in man. *Arch. Gen. Psychiatry*, 36: 224-227.
- Belmaker, R. H.** (1981). Receptors, adenylate cyclase, depression and lithium. *Biol. Psychiatry*, 16: 333-349.
- Bernstein, J.; Videla, L. et al.** (1973). Metabolic alterations produced in the liver chronic ethanol administration. Changes related to energetic parameters of the cell. *Biochem. J.* 134: 515-522.
- Blake, M.; Raucy, J.** (1986). Acetaminophen, alcohol and cytochrome P-450. *Ann. Int. Med.* (editorial) 104 (3): 427-428.
- Bogani, E.** (1975). *El alcoholismo, enfermedad social*. Plaza & Janes. Esplugues de Llobregat. Barcelona.
- Borgs, S.; Kuande, H. et al.** (1980). Salsoline and salsoline in cerebrospinal fluid of alcoholic patients. *Acta Psychiat. Scand.* 286: 171-177.
- Borowsky, S.A.; Lieber, C. S.** (1978). Interaction of methadone and ethanol metabolism. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 207: 123-129.
- Bragel, A.** (1986). Alcohol et benzodiazepines. *Le Moniteur des Pharmacies*, 1734: 4258-4259.
- Branchey, G. W. et al.** (1981). Ethanol impairs tryptophan transport in the brain and depresses serotonin. *Life Sc.* 29: 2751-2755.
- Caballería, L.; Rodés, J. et al.** (1988). Utilidad de los marcadores biológicos para la detección del alcoholismo y para el diagnóstico de la enfermedad hepática alcohólica. *Med. Clin. (Barcelona)*, 91: 244-248.
- Cahuana, A.; Clarren, S. K.; Freixa, F. et al.** (1985). *El Síndrome Alcohólico fetal*. Jornadas Internacionales. Fundación Valgrande. Madrid.
- Casas, M. (coord.) y cols.** (1994). *Psicopatología y alcoholismo*. Neurociencias-CITRAN. Barcelona.
- Charness, M. E.; Simon, R. P. et al.** (1989). Ethanol and the nervous system. *N. Engl. J. Med.* 321: 442-454.

- Chick, J. et al.** (1981). Mean cell volume and gammaglutamil transpeptidase as markers of drinking in working men. *Lancet*, *1*: 1249-1251.
- CIE-10.** (1992). *Décima revisión de la clasificación internacional de las enfermedades. Trastornos mentales y de comportamiento.* O.M.S. Meditor. Madrid.
- Cloninger, C. R. et al.** (1979). Alcoholism and affective disorders: familial associations and genetic models. En: Goodwin, D. W.; Erikson, D. K. (eds.) *Alcoholism and affective disorders.* Med. Scientific. Books, N. Y.
- Cloninger, C. R. et al.** (1981). Inheritance of alcohol abuse. Cross-fostering analysis of adopted men. *Arch. Gen. Psychiatry*, *38*: 861-868.
- Cloninger, C. R.** (1986). A unified biosocial theory of personality and its role in the development of anxiety states. *Psychiatr. Dev.* *3*: 167-226.
- Cloninger, C. R.** (1987). Neurogenetic adaptive mechanisms in alcoholism. *Science*. *236*: 410-416.
- Cohen, G.; Collins, M.** (1970). Alkaloids from catecholamines in adrenal tissues: possible role in alcoholism. *Science*, *67*: 1749-1751.
- Collins, M. A.** (1979). Dopamine-related tetrahydroisoquinolines: significant urinary excretion by alcoholics after alcohol consumption. *Science*, *206*: 1184-1186.
- Conde-López, V. et al.** (1987). Crisis convulsivas y alcoholismo: Aproximación al diagnóstico diferencial de las mismas y su relación con la epilepsia alcohólica. En: Libro Actas VI Reunión Sociedad Castellano-Leonesa de Psiquiatría. Burgos.
- Cook, P. J.; Flanagan, R. et al.** (1984). Diazepam tolerance: effect of age, regular sedation and alcohol. *Brith. Med. J.* *289*: 351-353.
- Crabbe, J. C.** (1984). Pharmacogenetic strategies for studying alcohol dependence. *Alcohol*, *1*: 185-191.
- Crabbe, J. C.; Harris, R. A. (eds.)** (1992). *The genetic basis of alcohol and drug actions.* Plenum Publ. C°, Nueva York.
- Crabbe, D. W.** (1992). Sensitivity to alcohol, alcohol metabolism and alcohol and aldehyde deshidrogenase genotypes. *Symposium ISBRA, Genetics and alcohol-related diseases. Proc. June 1992.* Bordeaux.
- Davis, V. E.; Walsh, M. J.** (1970). Alcohol, amines and alkaloids: a possible biochemical basis for alcohol addiction. *Science*, *167*: 1005-1007.
- Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas DGP.** (1984). *Memoria 1993.* Secret. Téc. Ministerio de Justicia. Madrid.
- Deulofeu, R. et al.** (1987). Utilidad de la ADH y la GLDH séricas para la detección de la hepatopatía alcohólica. *Quím. Clin*, *6*: 97-112.
- Devor, E. J.; Cloninger, C. R.; Hoffman, P. L.; Tabacoff, B.** (1991). A genetic study of platelet adenylate cyclase activity: evidence for a single major locus effect in fluoride-stimulated activity. *Am. J. Hum. Gen.* *49*: 372-377.
- Dipadova, C.; Wornor, T. J.** (1987). Effects of fasting and chronic consumption on the first pass metabolism of ethanol. *Gastroenterology*, *92*: 1169-1173.
- Donovan, J. M.** (1986). An etiologic model of alcoholism. *Am. J. Psychiatry*. *143*: 1-11.
- Dornhorst, A.; Guynag, A.** (1975). Effect of alcohol on glucose tolerance. *Lancet II*: 857-943.
- Drumm, D. E. et al.** (1981). Evaluation of serum uric acid as a clue to alcohol abuse. *Arch. Int. Med.* *141*: 477-479.
- Dumont-Damien, E.; Duyme, E.** (1991). Genetic markers and alcoholism: a review, 2nd World congress on Psychiatric Genetics, London, August, 1991. *Psychiatr. Genet.* *2*: 73-74.
- Edwards, G.; Gross, M. M.** (1976). Alcohol dependence: Provisional description of a clinical syndrom. *Br. Med. J.* *1*: 1058-1061.
- Edwards, G. et al.** (1982). Nomenclature et classification des problèmes liés à la consommation de drogue et d'alcool: Mémoire O.M.S. *Bull. O.M.S.* *60* (4).
- Edward, G.** (1985). A later follow-up classic series: D. L. Davies 1962 report and its significance for the present. *J. Stud. Alcohol.* *46* (43): 181-190.
- Enquestes Generalitat** (1982-1986-1990). *Consum de tabac, alcohol i drogues.* Depart. de Sanitat. Generalitat de Catalunya.
- Faller, J.; Fox, I. H.** (1985). Ethanol induced hyperuricemia. *N. Engl. J. Med.* *307*: 1598-1602.
- Feihgner, J.; Robins, E. et al.** (1972). Diagnostic criteria for use in psychiatric research. *Arch. Genet. Psychiatry*, *26*: 57-63.
- Fouquet, P.** (1950). Le syndrome alcoolique. *Etudes anti-alcooliques*, *15*.

- Freixa, F. et al.** (1981). *Toxicomanías: un enfoque multidisciplinario*. Fontanella. Barcelona. (2.ª ed. Martínez-Roca).
- Freixa, F.; Masferrer, J.; Sala, I.L.** (1988). *Urgencias en Drogodependencias*. Dirección Xeral Saúde Pública. Consellería de Sanidade. Xunta de Galicia (2.ª ed.) pp. 43-48.
- Freixa, F.** (1990). Bebidas alcohólicas, tabaco y cáncer. *Adicciones*, 2 (2): 129-141.
- Freixa, F.** (1990a). Mentalidad de usuario de los médicos y enseñantes, un factor de fracaso en el tratamiento y prevención de las drogodependencias. En: *Libro de Actas. XVI Jornadas Socidrogalcohol*. Valladolid (3-5-XI-88).
- Frezza, M.; DiPadova, C. et al.** (1990). Higher blood levels in woman than in man: Vive la petite difference. *N. Eng. J. Med.* 322: 95-99.
- Gitlows, S. et al.** (1986). Alcohol and hypertension: Implications from research for clinical practice. *J. Subst. Abuse*, 3: 121-129.
- González-Monclús, E.; Freixa, F. et al.** (1993). *Psicofarmacología Aplicada*. Ver: "Aspectos farmacológicos del Tratamiento del Alcoholismo". 263-300 pp. 2.ª ed. revisada, Organon. Sant Cugat del Vallés. Barcelona.
- Goodwin, D. W.** (1979). Alcoholism and heredity. *Arch. Gen. Psychiatry*, 36: 57-61.
- Goodwin, D. W.** (1985). Alcoholism and genetics: the sons of the fathers. *Arch. Gen. Psychiatry*, 42: 171-174.
- Hallen, R. G.; Knochel, J. P.** (1984). Skeletal muscle disease in alcoholism. *Med. Clin. North Am.* 68: 91-103.
- Hansten, P. D.** (1981). *Interacciones de las drogas*. Panamericana. Buenos Aires.
- Harada, S.; Agarwal, D. P. et al.** (1985). Possible protective role against alcoholism for aldehyde dehydrogenase isozymes deficiency in Japan. *Lancet II*: 827.
- Harris, R. A.; Schroeder, F.** (1991). Ethanol and the physical properties of brain membranes. *Mol. Pharmacology*, 20: 128-135.
- Henehan, G. T. et al.** (1985). Subcellular distribution for aldehyde dehydrogenases activities in human liver. *Alcohol*, 2: 107-110.
- Hunt, W. A.** (1985). *Alcohol and biological membranes: Neuroceptors*. Guilford Press. Nueva York.
- Jellinek, E.** (1960). *The disease concept of alcoholism*. Hillhouse Press New-Haven. Connecticut.
- Johnson, R. A.; Palacios, I.** (1982). Dilated cardiomyopathies of the adult. *N. Engl. J. Med.* 307: 1051-1058.
- Jostell, K. G.; Agurell, S.; Hollister, L. E. et al.** (1978). Kinetics of chloromethiazole in patients with alcohol withdrawal manifestations. *Clin. Pharmacol. Ther.* 23 (2): 181-197.
- Julkunen, R. J. K. et al.** (1985). First part metabolism of ethanol: and important determinant of blood levels after alcohol consumption. *Alcohol* 2: 437.
- Kalant, H.** (1975). Direct effects of ethanol on the nervous system. *Fed. Proc.* 34: 1930-1941.
- Kaminsky, M. et al.** (1985). Consommation de boissons alcoolisées chez les femmes enceintes et issue de la grossesse. En: Congrès H.C.E.I.A. *Les relations dose-effet de l'alcool*. Documentation Franc. Paris. 69-80 pp.
- Kaplan, H. I.; Sadock, B. J.** (1993) *Manual de farmacoterapia en Psiquiatría*. Waverly Hispanica. Buenos Aires.
- Kiianmaa, K.** (1990). Neuronal mechanisms of ethanol sensitivity *Alcohol and alcoholism* 25: 257-262.
- Koch-Wesser, J.; Sellers, E. M.** (1971). Drug interactions with coumarin anticoagulants. *N. Engl. J. Med.* 285 (10): 547-558.
- Korri, U. M. et al.** (1985). Increased blood acetate: A new marker of alcoholism and heavy drinking. *Alcoholism (NY)* 9: 468-471.
- Korsten, M. A.; Matzuzaki, S. et al.** (1975). High blood acetaldehyde levels following ethanol administration: differences between alcoholic and non-alcoholic subjects. *N. Eng. J. Med.* 292: 386-389.
- Kuwayama, H.; Miyare, S.; Matsudo, Y.** (1987). Effects of sucralfate, 15 (R) 15-metil PGE 2 and cimetidine on rat gastric mucosal damage induced by ethanol. *Amer. J. Med.* 83 (supl. 3B): 31-37.
- Lasker, J. M.; Raucy, J.** (1987). Purification and characterization of human liver cytochrome P-450 Al. *Biochem. Res. Commun.* 148: 232-238.
- Le Bourhis, B.** (1988). Dépendance envers l'alcool. Intérêts et limites des modèles expérimentaux. *Médecine Sciences*, 4: 346-351.

- Lederman, S.** (1956). *Alcool, Alcolisme, Alcoolisation* (I). Données scientifiques de caractère physiologique, économique et social. I.N.E.D. (n.º 29) P.U.F.
- Lederman, S.** (1964). *Alcool. Alcoolisme, Alcoolisation*. (II) Mortalité, Morbidité, accidents de travail. I.N.E.D. (N.º 41) P.U.F.
- Leding, M.; Mandel, P.** (1988). Alcool et neurochimie. *Medicine Sciences* 6: 352-357.
- Lieber, C. S.** (1982). *Medical disorders of alcoholism: Pathogenesis and treatment*. W. B. Saunders. Philadelphia.
- Lieber, C. S.** (1984). To drink moderately or not to drink?. *New Eng. J. Med.* 310 (13): 846-848.
- Lieber, C. S.; Savolainen, M.** (1984a). Ethanol and lipids. *Alcoholism Clin. Exp. Res.* 8: 409-423.
- Lieber, C. S.** (1987). Effects of chronic alcohol consumption on the metabolism of ethanol. En: Goedde, H. W; Agarwal, D. P. (eds.) *Genetics and Alcoholism*. Alan, R.; Liss, N. Y.
- Lilienfeld, M.; Lilienfeld, D. E.** (1983). *Fundamentos de epidemiología*. Fondo Educativo Interamericano. México.
- Lipton, M. A.; Dimacio, A.; Killam, K. F. (eds)** (1982). *Psicofarmacología*. Espax, Barcelona.
- Lorenzo-Velázquez, B.** (1942). *Terapéutica con fundamentos de farmacología experimental*. Ed. Científico Médica. Barcelona.
- MacMahon, S.** (1987). Alcohol consumption and hypertension. *Hypertension*, 9: 111-121.
- MacSween, R. M. N.** (1982). Alcohol and Cancer. *Brit. Med. Bull.* 38: 31-33.
- Mariné, A.; Codony, R.; Godia, G. et al.** (1986). *Manual de interacciones alimentos-medicamentos*. Col.legi de Farmacèutics. Barcelona.
- Mendlewicz, H. (ed.)** (1988). *Manuel de psychiatrie biologique*. Masson. París. (Ed. esp. 1990).
- Meyer, R. E.** (1988). Overview of the concept of alcoholism. En: Rose, R. M. and Barrett, J. E. (eds.). *Alcoholism: origins and outcome*. Reven Press. Nueva York. 1-14 pp.
- Milam, J. R.; Ketcham, K.** (1983). *Under the influence: a guide to the myths and realities of alcoholism*. Bantam Books. Nueva York.
- Milhorn, H. T.** (1990). *Chemical dependence*. Springer. Verlag. Nueva York.
- Miller, N. S.; Gold, M. S.** (1991). Abuse addiction, tolerance and dependence to benzodiazepines in medical and nonmedical population. *Amer. J. Drug. Alc. Abuse*, 17: 27-37.
- Milon, H.** (1982). Alcohol consumption and blood pressure in a French epidemiological study. *Eur. Heart. J.* 3 (Supl. C): 59-64.
- Mizoi, Y.; Tatsuno, Y. et al.** (1983). Alcohol sensibility related to polymorphism of alcohol-metabolizing enzymes in Japanese. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 18: 127-133.
- Mochly-Rosen, D. et al.** (1988). Chronic ethanol causes heterologous desensitization of receptors by reducing a messenger RNA. *Nature* 333: 848-850.
- Nadal, R. et al.** (1991). Sustrato neuroquímico de la farmacología conductual del etanol. *Arch. Biol. Med. Exp.* 24: 11-25.
- Nikkila, E. A.; Taskinen, M. R.** (1975). Ethanol-induced alterations of glucose tolerance, postglucose hypoglycemia and insulin secretion in normal, obese and diabetic subjects. *Diabetes*, 24: 933-943.
- Nordmann, R.** (1987). Metabolisme de l'alcool. *Psychiat.* 4: 37-42.
- Oates, P. J.; Hakkinen, J. P.** (1988). Studies of the mechanism of ethanol-induced gastric damage in rats. *Gastroenterology*. 94 (1): 10-22.
- Ohnishi, K.; Lieber, C. S.** (1977). Reconstitution of the microsomal ethanol-oxidizing system: Qualitative and quantitative changes of cytochrome P-450 after chronic ethanol consumption. *J. Bio. Chem.* 252: 7124-7131.
- O'Malley, S. et al.** (1992). Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence. *Arch. Gen. Psychiatry*, 49 (11): 881-887.
- Omenn, G. S.; Motulsky, A. G.** (1972). A biochemical and genetic approach to alcoholism. *Ann NY Acad. Sci.* 197: 16-23.
- Pendery, M. L.; Maltzman, I. M.; West, L. J.** (1982). Controlled drinking by alcoholics. New findings and reevaluation of major affirmative study. *Science* 217 (4): 169-175.
- Peters, T. J. et al.** (1987). Blood acetaldehyde and ethanol levels in alcoholism. En: Goedde, H. W. and Agarwal, D. P. (ds.). *Genetics and alcoholism*. Alan R. Liss, N. Y. 215-230 pp.
- Pestalozzi, D. M. et al.** (1983). Immunohistochemical localization of alcohol dehydrogenase in the human gastrointestinal tract. *Gastroenterology*, 85: 1011-1016.

- Phillips, G. B.; Safrit, H. F.** (1971). Alcoholic Diabetes. *JAMA*, 217: 1513-1519.
- Piedrola-Gil, G. y cols.** (1988). *Medicina preventiva y Salud Pública*. Salvat. Barcelona.
- Piquerías, F.** (1973). *Informe sobre el Alcoholismo*. Naranco. Oviedo.
- Polokoff, M. A. et al.** (1985). Chronic ethanol increases liver plasma membrane fluidity. *Biochemistry* 24: 3114-3120.
- Propping, P.** (1983). Pharmacogenetics of alcohol's CNS effect: implications for etiology of alcoholism *Pharmacol. Biochem. Behav.* 18: 553-590
- Puddey, I. B. et al.** (1987). Regular alcohol raises blood pressure in a French epidemiological study. *Eur. Heart. J. (supl. C)*: 59-64.
- Qureshi, S. et al.** (1990). Nifedipine-Alcohol interaction. *J.A.M.A.* 264 (13): 1660-1661.
- Radouco-Thomas, S. et al.** (1980). A possible 'eco-pharmacogenetic' model in a neuropsychopharmacology. Aspects in alcoholism and pharmacodependence. *Prog. Neuro-Psychopharmacol.* 3: 165-189.
- Radouco-Thomas, S.; et al.** (1988). Biologie de l'alcoolisme: aspects nosologiques, thérapeutiques et étiopathogénétiques. En: Mendlewicz, J. (ed.) *Manuel de psychiatrie biologique*. Masson. Paris.
- Robinson, T. E.; Berridge, K. C.** (1993). The neural basis of drug craving: and incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res. Rev.* 18: 247-291.
- Rojkind, M.; Dunn, M.** (1979). Hepatic Fibrosis. *Gastroenterology* 76: 849-863.
- Rooney, J. F.** (1991). Cambios en las pautas de consumo de alcohol y efectos en las enfermedades alcohólicas en la sociedad española. *Rev. Esp. Drogodep.* 16 (3): 223-232.
- Rottenberg, H.** (1983). Ethanol and biological membranes: injury and adaptation. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 18: 7-13.
- Rounsaville, B. J.; O'Malley, S.** (1995). La naltrexona en el tratamiento del alcoholismo. En: Casas, M. (Coord). y cols. *Avances en Drogodependencias*. Neurociencias-Citran. Barcelona. 273-298 pp.
- Salaspuru, M.; Lieber, C. S.** (1978). Non-uniformity of blood ethanol elimination: Its exaggeration after chronic consumption. *Ann. Clin. Res.* 10: 294-297.
- Salaspuru, M.** (1989). Características de los marcadores de laboratorio en las lesiones orgánicas relacionadas con el alcohol. *Scand. Gastroent.* 7(10): 711-723 (Ed. esp.).
- Samson, H. H. et al.** (1993). Oral ethanol self-administration: a behavioral pharmacological approach to CNS control mechanism. *Alcohol*, 7: 187-191.
- Sánchez-Craig, M.; Annis, H. M.** (1981). Gamma-glutamyl transpeptidase and high-density lipoprotein cholesterol in male problem drinkers: Advantages of a composite index for predicting alcohol consumption. *Alcoholism (NY)* 5: 540-544.
- Santodomingo-Carrasco, J. (Coord.)** (1970). *Alcoholismo y otras Toxicomanías*. PANAP. Madrid.
- Santodomingo-Carrasco, J.** (1979). Epidemiología del Alcoholismo en España. *Rev. Documentación Social*. (monograf. *Alcoholismo*). 35. Madrid.
- Sato, C.; Matsuda, Y.; Lieber, C. S.** (1981). Increased hepatotoxicity of acetaminophen after chronic alcohol consumption. *Gastroenterology*, 80: 140-148.
- Schnoll, S. M.** (1982). Diabetes and blood alcohol testing. *JAMA*. 248: 19.
- Schuckit, M. A.** (1980). A theory of alcohol and drug abuse. A genetic approach. *Nat. Inst. Drug. Abuse*, 30: 297-302.
- Schuckit, M. A.** (1990). Treatment of anxiety in patients who use alcohol and drugs. En: Roth, M.; Burrows, G. D. et al. (eds.). *Handbook of anxiety*. Vol. IV. Elsevier S.P.
- Schüller, A.** (1991). *Alcohol y Enfermedad*. Eudema (Univ. Complutense). Madrid.
- Seef, L. B. et al.** (1986). Acetaminophen hepatotoxicity in alcoholics. *Ann. Int. Med.* 104. 399-404.
- Seminara, D.; Watson, R. R.; Pawlowski, A. (eds.)** (1990). *Alcohol, immunomodulation and AIDS*. Proceedings of the Alcohol-Immunology AIDS Conference Held in Tucson, Arizona, April 27-29-1989. (Progress in Clinical and Biological Research Vol. 325). Alan. R. Liss. Nueva York.
- Soler-Insa, P. A.** (1988). Ensayo clínico de fármacos en el síndrome de abstinencia alcohólico. En: Soler-Insa, P. A.; Freixa, F.; Reina, F. et al. *Trastorno por dependencia del Alcohol*. Delegrange. Barcelona. Madrid. 247-266 pp.

- Spitzer, R. L. et al.** (1975) Clinical criteria for psychiatric and DMS. *Am. J. Psychiatry*, 132: 1187-1192.
- Spitzer, R. L. et al.** (1978). Research diagnostic criteria. *Arch. Gen. Psychiatry*. 35: 773-782.
- Streissguth, A. P. et al.** (1989). IQ at age 4 in relation to maternal alcohol use and smoking during pregnancy. *Rev. Psychol.* 25: 3-11.
- Streissguth, A. P. et al.** (1991). Fetal Alcohol Syndrome in adolescents and adults. *J.A.M.A.* 265: 1961-1967.
- Tang-Fui, S. N. et al.** (1983). Test for chlorpropamide-alcohol flush becomes after prolonged chlorpropamide treatment in insulin-dependent and non-insulin dependent diabetics. *N. Eng. J. Med.* 309 (2): 93-96.
- Tarnawsky, A. et al.** (1987). Efficacy of sucralfate and cimetidine in protection of the human gastric mucosa against alcohol injury. *Amer. J. Med.* 83 (supl. 3B): 31-37.
- Teschke, R.** (1987). Hepatic ethanol-oxidizing system: biochemical nature and clinical implications. En: Goedde, H. W. and Agarwal, D. P. (eds.). *Genetics and Alcoholism*. Alan R. Liss. NY. pp. 173-184.
- Torres, M. A. et al.** (1994). Estudio descriptivo de alcohólicos ingresados en una unidad hospitalaria. *Rev. Esp. Drogodep.* 19 (4): 325-345
- Torres Salinas, M. et al.** (1985). Actividad fibrogenética hepática en el alcoholismo crónico. Influencia de la lesión histológica. *Gastroenterol. Hepatol.* 8: 436-441.
- Unger, K. W. et al.** (1974). Red blood cell mean corpuscular volume: A potential indicator of alcohol usage in a working population. *Am. J. Med. Sci.* 267: 281-289.
- Vaillant, G. E.** (1983). *The natural history of Alcoholism*. Harvard Univ. Press. Cambridge. Massachussets.
- Varenne, G.** (1969). *L'abus de drogues*. Bessart. Bruxelles. (Ed. esp. 1973).
- Volpicelli, J. R. et al.** (1992). Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Arch. Gen. Psychiatry*, 49 (11): 876-880.
- Wagner, J. G.** (1986). Lack first-pass metabolism of ethanol at blood concentration in the social drinking range. *Life Sci.* 39: 407-414.
- Wu, A. et al.** (1974). Macrocytosis of chronic alcoholism. *Lancet*, i.: 829-830.