

V. Alcohol y Sociedad

DOMINGO ESPINÓS PÉREZ

Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia

1. CONSIDERACION INICIAL

Puede parecer extraño, y fuera de lugar, hablar del alcohol y del alcoholismo en un curso sobre Seguridad Alimentaria, pero con una visión higiénico sanitaria y médico-social no podemos olvidar que tomar bebidas alcohólicas es un hábito muy generalizado entre la población y forma parte de la comida habitual. No podemos olvidar que la toma de bebidas alcohólicas, en especial vino, durante las comidas o reuniones de sociedad, crea un ambiente placentero y agradable. Es cierto que en la actualidad existe una cultura del vino. Se sabe o se presume de saber de vinos.

Por todo esto creo que los organizadores de este curso han creído oportuno dedicar una pequeñísima parte del mismo al alcohol, en especial en su proyección médico-social. No me ocuparé aquí de aspectos terapéuticos porque se salen del alcance de este tema.

2. ALCOHOL Y ALCOHOLISMO

La importancia médico-social del alcohol y más bien el de la toma del mismo es grande. Excluidos los efectos sobre el hígado, el corazón, el tracto digestivo, el sistema hemático ... (tabla I) **el alcohol es la droga que, en nuestro entorno, se consume en mayor cantidad y es la que genera mayor número de problemas sociales y sanitarios.**

**TABLA I.-
PATOLOGIA ASOCIADA AL ALCOHOLISMO**

1. Hígado graso, hepatitis alcohólica, cirrosis hepática
Esofagitis, gastritis.
Pancreatitis.
2. Arritmia, miocardiopatía.
Hipertensión.
3. Anemia macrocítica. Trombocitopenia
Leucopenia.
4. Amenorrea. Atrofia testicular.
Seudosíndrome de Cushing.
5. Osteopenia. Traumatismos.
6. Cáncer de boca, esófago, estómago, vejiga.
7. Síndrome alcohólico fetal.
8. Alteraciones neurológicas (tabla II).

No podemos olvidar que el alcohol es un depresor importante del Sistema Nervioso Central, adormeciendo los centros cerebrales superiores, como el del autocontrol, lo que conduce a una desinhibición conductual y emocional. Estas manifestaciones se producen en la primera fase de la toma de alcohol pero posteriormente se produce relajación, aumento de la sociabilidad, dificultad para hablar, dificultad para asociación de ideas y alteración de la coordinación motora.

Conviene señalar que las manifestaciones clínicas debidas al alcoholismo pueden pasar desapercibidas en una consulta de Medicina Interna hospitalaria o de ambulatorio, pudiendo alcanzar, según autores americanos, hasta el 50% de los casos. Por esto es útil advertir que hay que estar muy atentos para interpretar síntomas de valoración dudosa, ya que el que bebe alcohol no cree, en muchas ocasiones, que esté abusando de la ingesta del mismo. Es frecuente la aparición de síntomas caracterizados por fácil fatigabilidad, insomnio, ansiedad, depresión, y en las mujeres, alteraciones del ritmo menstrual. En individuos de edad elevada, -geriátrica-,

con frecuencia se presentan alteraciones del estado mental, adormecimiento durante el día y comportamientos sociales irregulares.

El alcoholismo en la embarazada es causa de retardo mental grave en el niño así como de malformaciones. Se da con una frecuencia entre 1-2 por mil nacidos vivos y está acuñado como “Síndrome alcohólico fetal”. Manifestaciones parciales del síndrome se dan en un 2,5 por mil nacidos vivos. Conviene señalar que el retraso mental en niños nacidos de madres alcohólicas, que continúan bebiendo durante el embarazo es la primera causa de retraso mental evitable y la tercera de todas las demencias infantiles.

Los efectos del alcohol sobre el organismo se pueden manifestar prácticamente sobre todos los órganos y tejidos, lo que obliga a pensar en un diagnóstico diferencial muy variado como, hipoglucemia, sepsis, acción tóxica de fármacos o drogas, intoxicación por monóxido de carbono, tumores, meningitis, hemorragia subaracnoidea, demencia. Para el despistaje de la toma crónica del alcohol es muy útil el valor de la transferrina pobre en carbohidratos, que se eleva en los bebedores crónicos de alcohol, considerándose como un marcador importante para el seguimiento del alcohólico crónico (1). Desgraciadamente esta técnica de valoración está muy poco difundida-

El alcoholismo es una enfermedad crónica en la que la toma de alcohol se hace imperiosa. El alcohólico consume alcohol y lo anhela sin alcanzar la saciedad. El alcohólico, además, tolera cada vez mas los efectos del alcohol, lo que favorece que aumente la ingesta del mismo. Los bebedores crónicos tienen una verdadera adaptación del Sistema Nervioso Central –SNC- lo que les permite soportar hasta niveles de 400-500 mg/ml en sangre sin entrar en coma.

Un efecto importante del alcohol es que, si el alcohólico interrumpe la toma del mismo, presenta síntomas y signos de supresión. Esto indica que existe una verdadera dependencia física al mismo. Este hecho es posible porque el alcohol produce cambios adaptativos en la cascada de señalización intracelular, con implicación de los receptores de neurotransmisión. Tras la supresión de la toma de alcohol, estos mecanismos de

adaptación se muestran hiperactivos produciéndose la excitabilidad neuronal.

Además investigaciones recientes subrayan un importante efecto del alcohol sobre las membranas neuronales. Poco a poco con la toma de alcohol se va produciendo rigidez de las membranas neuronales, por incremento del fosfatidilinositol y de la cardiolipina (2). La ingestión de alcohol, con alcoholemias elevadas, vence la rigidez de la membrana, que el mismo determina, incrementando la fluidez de la misma. Cuando se interrumpe la ingesta de alcohol se rompe este equilibrio, desaparece la fluidez condicionada por el alcohol y la rigidez de la membrana que se expresa con las manifestaciones clínicas características de la afectación del Sistema Nervioso.

3. ABSORCIÓN DEL ALCOHOL

El alcohol, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{OH}$, es una molécula muy soluble en el agua, difusible y de pequeño tamaño. Tras la ingesta su absorción se realiza, en un 20-30%, en el estómago y el resto en el intestino delgado, especialmente en el yeyuno.

Si la ingestión se produce con el estómago vacío un 50% se absorbe en unos 15-20 minutos y el resto lo hace más lentamente, en un periodo de 2 a 3 horas. También influye en la velocidad de absorción la concentración del alcohol y volumen con el que se toma. Se considera que una dilución al 20% es la que conduce a una mayor rapidez de absorción alcohólica. (3)

El alcohol se distribuye por el organismo de modo irregular dependiendo de la cantidad de agua que tengan los tejidos. No es soluble en las grasas, por esto la distribución varía con la edad, el sexo y la masa corporal. En los ancianos, o en las personas mayores, el volumen de distribución del alcohol está reducido, por eso los niveles en sangre son mayores con la misma ingesta de alcohol que en un individuo de edad media. Lo mismo ocurre en las mujeres, en las que la cantidad corporal de agua también es menor. Además en las mujeres, como después veremos, el pico de alcoholemia tras su absorción es más elevado (4) que en el hombre

por ser menor la metabolización del alcohol en la mucosa gástrica de las mujeres.

En la mucosa gástrica existe una enzima, la alcoholdehidrogenasa gástrica –ADH.G-, capaz de metabolizar un 20% de alcohol ingerido. La cantidad de esta enzima es mayor en el varón que en la mujer, por ésto tras la ingesta de alcohol la alcoholemia máxima es mayor en las mujeres. La actividad de esta enzima varía de unos individuos a otros. Causa de esta variación es el polimorfismo genético de esta enzima.

Hay situaciones que condicionan una reducción en la actividad de la enzima –ADH.G-. Esto se da claramente en los individuos gastrectomizados o enfermos portadores de by-pass duodenal. La ingesta de alimentos ricos en glucosa enlentecen el vaciamiento gástrico y retrasan la absorción, lo que determina que el pico de alcoholemia sea menor.

La actividad de la ADH-G varía en situaciones especiales. Es menor en el ayuno que con el estómago lleno. Esta situación posiblemente se debe a que el vaciamiento gástrico es más rápido cuando éste está vacío. La velocidad de la absorción del alcohol varía según la hora en la que se tome. En las primeras horas del día, entre las 7 y las 8, la absorción es más rápida que entre las 19-20 horas. Tal vez esto sea debido a que los niveles de cortisona, hormona que activa la función gástrica, son mas elevados durante la mañana.

En individuos de raza asiática la actividad de esta enzima es menor, así como en los ancianos. En el alcoholismo crónico se reduce la actividad de la ADH-G, actividad que se recupera cuando el individuo deja de tomar alcohol.

Según algunos autores la aspirina (5), la cimetidina (6) y la ranitidina (7) pueden reducir la actividad de la –ADG.H-. Este hecho puede tener consecuencias legales en determinadas circunstancias. En un conductor, si toma algunos de estos fármacos, la alcoholemia puede estar elevada. Parece ser que el omeprazol no afecta a esta enzima, pero el helicobacter pylori disminuye su actividad (8).

4. METABOLISMO

Siempre se ha señalado que la velocidad del metabolismo del alcohol es constante, sin embargo esto no parece ser siempre cierto. Se ha considerado que el alcohol se metaboliza a una velocidad entre 8 y 12 mg%/h. Estudios recientes indican que la cuantía metabolizada oscila entre 9 y 36 mg/dl/h (3). En casos de gran ingestión de alcohol la metabolización se completa en un periodo no superior a 20 horas.

Entre un 3 y un 5% se elimina por el aire espirado, el sudor, la orina, cifras que se elevan hasta un 10 ó 12% si la alcoholemia es alta.

La oxidación de 1 gr de etanol produce 7,1 Kcal lo que equivale al 5-10% de las calorías diarias. Esta cifra se eleva considerablemente en los alcohólicos crónicos, alcanzando hasta el 50% de las calorías, siendo uno de los factores que conducen a la desnutrición.

La fructosa aumenta mucho la oxidación hepática del alcohol, existiendo gran variabilidad individual. Esta acción aceleradora de la fructosa es mayor cuando la ingesta se realiza al mismo tiempo que el alcohol. La sacarosa tiene menor actividad sobre la oxidación alcohólica. Con la edad la oxidación del alcohol en el hígado se reduce si bien no todos los estudios han demostrado estas diferencias.

Los traumatismos craneoencefálicos y el coma reducen la velocidad de oxidación. El alcoholismo crónico aumenta la velocidad de oxidación del alcohol, así como también en los hipogonadismos, ya que la enzima alcoholdehidrogenasa hepática está más activa y la oxidación se realiza más rápida.

Al igual que se ha señalado que algunos fármacos pueden alterar la actividad de la enzima ADH-G, otros son capaces de modificar la oxidación hepática del alcohol. Algunos fármacos antihipertensivos, como la nifedipina, verapamil (9), frenan la oxidación del alcohol y son capaces de elevar las concentraciones del mismo en sangre.

Conviene señalar que los efectos secundarios sobre los niveles del alcohol, producidos por algunos fármacos, pueden ser importantes sólo en algunas circunstancias, pero rara vez, en medicina legal, se pide la valoración en sangre de estos fármacos al tiempo que la alcoholemia. En general

esta determinación sólo se realiza en circunstancias en las que los valores de la alcoholemia son muy elevados por lo que difícilmente pueden ser significativamente modificados o incrementados por la toma del fármaco. Tal vez, en un futuro, esta circunstancia habrá que tenerla mas en cuenta.

En Medicina Legal, en ocasiones, se realizan estudios de valoración de la velocidad del descenso de la curva de alcoholemia basándose sobre el valor de dos determinaciones de la misma separados en el tiempo y así poder calcular retrospectivamente el pico mas elevado de la alcoholemia. Este estudio puede tener mucha importancia cuando la alcoholemia alcanza cifras próximas a los valores legales en el momento del examen médico del accidentado o detenido por alguna agresión. Conviene señalar que la exactitud de estos cálculos no es grande (10).

El metabolismo del alcohol se realiza por oxidación habiendo tres caminos metabólicos de diferente importancia cuantitativa. El primer camino es el menos significativo y lo realizan las catalasas. La catalasa actuando sobre el alcohol, genera agua $-HO_2-$ y agua oxigenada $-H_2O_2-$. El etanol pasa a acetaldehído.

El segundo sistema en importancia es el de la oxidación alcohólica en los microsomas celulares, sistema MEOS. Esta oxidación se lleva a efecto mediante la oxidación del cofactor nicotinamida adenina dinucleotido fosfato $-NADP-$ que pasa a su forma reducida $-NADPH-$. Esta reacción produce radicales libres que obligan al consumo de glutatión, pudiendo ser ésto secundariamente causa de hepatotoxicidad.

El camino metabólico mas importante es el que se realiza en el citosol de la célula. Intervienen dos enzimas, la alcohol dehidrogenasa y la aldehído-dehidrogenasa. El polimorfismo en los genes de estas dos enzimas tiene un importante papel en la sensibilidad y/o dependencia al alcohol. La primera utiliza como cofactor la nicotinamida adenina dinucleotido oxidada $-NAD-$ que pasa a su forma reducida $-NADH-$.

En este primer escalón metabólico el alcohol, etanol, pasa a acetaldehído que puede lesionar membranas y producir necrosis (11). En el segundo escalón, que también utiliza como cofactor la NAD, el acetaldehído pasa a acetilcoenzima A-CoA pudiendo pasar posteriormente a acetato, y después a anhídrido de carbono $-CO_2-$ y agua $-H_2O-$.

El A-CoA puede entrar en el ciclo tricarboxílico y ser utilizado para formar otros compuestos, como ácidos grasos.

La renovación del NADH se realiza gracias al consumo de altas cantidades de oxígeno. Esto hace que las necesidades de éste en los hepatocitos sean importantes, lo que determina en las zonas centrolobulillares, que tienen menor aporte de oxígeno, que las zonas periféricas, tendencia a la necrosis y degeneración celular siendo causa de daño hepático.

El consumo de oxígeno excesivo cambia el potencial redox de la célula, incrementándose la relación NADH/NAD, siendo esto causa de alteración y en general de las manifestaciones clínicas en el sistema nervioso. Consecuencia de este cambio del potencial redox es el incremento de la relación ácido láctico -lactato- a ácido pirúvico -piruvato- con el consiguiente incremento de la glicolisis y depleción importante de las reservas de glucógeno. La hiperlactacidemia favorece la menor eliminación renal de ácido urico y por esto, en el alcohólico, hay hiperuricemia y tendencia a la gota. La tiamina o Vit B1, que tiene un escaso almacén en el organismo, actúa como cofactor del paso de ácido pirúvico a acetilcoenzima A, lo que favorece el incremento de ácido láctico y la acidosis láctica secundaria.

El incremento de NADH produce aumento de hidrógeno -H- que favorece la formación de cuerpos cetónicos y de ácidos grasos, así como un freno de la actividad del ciclo tricarboxílico con generación reducida de ATP, es decir de auténtica energía celular. Al mismo tiempo se frena el consumo metabólico de ácidos grasos, que como se sabe son una de las fuentes importantes de energía en el organismo. Esto es una de las causas que favorecen la aparición del hígado graso en los enfermos alcohólicos.

La gammaglutamiltranspeptidasa -GGT- se incrementa en los enfermos bebedores de alcohol bastando solo un incremento de la ingesta del mismo, durante unas pocas semanas, para que éste se ponga de manifiesto.

5. LA INTOXICACIÓN ALCOHÓLICA AGUDA.

Los síntomas de la intoxicación aguda son, en cierta medida, bien conocidos por la sociedad, ya que esta situación se produce en ambientes sociales muy variados. Hay varias fases en la intensidad de las manifestaciones clínicas dependiendo de la cuantía y del ritmo de ingesta del alcohol (12).

En la primera fase hay euforia, pérdida de inhibición social, locuacidad, manifestación de conductas expansivas, por desgracia en muchas ocasiones poco sociables. En algunos individuos se produce una tendencia a la somnolencia y a la tristeza, es lo que se llama “borrachea triste”.

En la segunda fase aparece deterioro cognitivo, que crece en intensidad según la dosis de alcohol. El habla se hace entrecortada y aparece incoordinación motora, los movimientos oculares se hacen lentos e irregulares, llegando a producirse nistagmus y diplopia. Paralelamente a estos síntomas aparecen manifestaciones de actividad simpática caracterizadas por midriasis, taquicardia, rubor de la piel. Cuando se alcanza la relajación de la pared vascular se produce pérdida intensa del calor corporal con aparición de hipotermia, que puede conducir a la muerte.

En una fase mas avanzada se produce deterioro de las funciones cerebelosas y vestibulares apareciendo disartria, ataxia. Finalmente cuando los niveles de alcoholemia alcanzan valores de 400-500 mg% se produce estupor y posteriormente coma.

Es importante señalar que la ingesta de alcohol en cantidades importantes, aún siendo en cortos periodos de tiempo, puede conducir al llamado “síndrome cardíaco del día de fiesta”, en el que las arritmias pueden ser muy importantes produciendo incluso la muerte (13). En estas circunstancias también puede aparecer amnesia. Esta pérdida de memoria puede prolongarse durante varios días de duración, es importante y similar al “síndrome de amnesia global pasajera”.

El poder arritmógeno del alcohol ha sido ampliamente estudiado. La acción tóxica se debe a una acción directa sobre el miocardio y no por cambios del pH sanguíneo, ni del pO₂, o del potasio. Entre nosotros, este

tema ha sido recientemente estudiado por la Dra. Anadón utilizando cerdos como animal de experimentación (14).

Los trastornos rítmicos del corazón en el bebedor crónico se deben a una acción directa del alcohol sobre el miocardio y es una indicación de dilatación ventricular precoz, así como de inicio de fibrosis intersticial. Un hecho curioso que merece la pena subrayar, es que la fibrilación auricular en los alcohólicos no la nota el enfermo con latidos cardíacos aberrantes. El enfermo alcohólico con fibrilación no es consciente de la misma. Esto es muy similar a lo que ocurre en los diabéticos.

6. SISTEMA NERVIOSO Y ALCOHOL

La patología neurológica producida por el alcohol es muy variada. (tabla II).

TABLA II.-

PATOLOGIA NEUROLOGICA POR EL ALCOHOL

1. **Polineuropatía.** Disautonomía.

Demencia. Degeneración cerebelosa.

Amnesia global pasajera

2. Enfermedad de Marchiafava-Bignami

Enfermedad de Wernicke-Korsakoff

Neuropatía por beriberi

Pelagra

Ambiopía carencial

Mielinólisis pontina central.

3. **Intoxicación aguda**

4. **Síndrome de abstinencia.**

Temblor.

Alucinaciones.

Convulsiones.

Delirium tremens.

Mucho se ha estudiado la base fisiopatológica de la alteración neurológica producida por el alcohol. No parece ser que sea el acetaldehído en sangre el responsable de ésta. Hay un efecto dosis-dependiente, pero indudablemente hay factores genéticos que favorecen, en algunos individuos, una mayor sensibilidad del Sistema Nervioso al alcohol.

En el alcohólico existe malnutrición y, si bien es cierto que hay factores carenciales como déficit de tiamina (15), responsable del síndrome de Wernicke-Korsakoff, la hiponatremia aguda en la mielolinolisis pontina, el factor carencial no puede explicar toda la patología neurológica.

Además de las alteraciones ya comentadas de cambios en la cascada de señalización intracelular, de modificaciones en la fluidez de las membranas neuronales y cambios en el potencial redox, se ha investigado mucho la posible alteración de los receptores neuronales en la génesis de las alteraciones neurológicas.

Hay aumento de actividad del receptor del gamma aminobutírico, hecho determinante de la sedación producida por el alcohol. La alteración de los receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos son capaces de crear dependencia al alcohol. Por otro lado, los fenómenos de inhibición, desencadenados por la toma de alcohol y expresados como alteración de la esfera cognitiva e incluso amnesia, se deben a trastornos en los receptores glutaminérgicos. También al trastorno de estos se deben las convulsiones, especialmente tras su supresión.

7. CLINICA DE LA ABSTINENCIA ALCOHOLICA

El síndrome de abstinencia alcohólica se puede desencadenar por supresión brusca de la ingesta de alcohol o una importante reducción de la toma del mismo. Cuando mas alcohol se ha tomado mas fácil es que se produzca el síndrome de abstinencia. El síndrome está caracterizado por temblor, alucinaciones, convulsiones y delirium tremens (tabla III).

TABLA III

**CRONOLOGIA DE LAS MANIFESTACIONES
POR SUPRESIÓN ALCOHÓLICA.**

Días	1 a 14 -	Temblores, insomnio, ansiedad
	1 a 7 -	Alucinaciones
	1 a 2 -	Convulsiones
	3 a 7 -	Delirium tremens

El temblor es frecuentísimo, de aparición matutina, bastando simplemente la abstinencia nocturna. Suele acompañarse de las llamadas “píntitas matutinas” que son náuseas y vómitos. El enfermo puede controlar esta situación bebiendo nada más levantarse por la mañana. El temblor es especialmente localizado en las manos y se incrementa con la actividad motora y estados emocionales. Es un temblor de alta frecuencia, 6-8 oscilaciones por segundo. Si el enfermo no toma alcohol el temblor se hace más intenso, aparece insomnio, hay agitación, inyección conjuntival, enrojecimiento, taquicardia, taquipnea, hipertensión arterial y sudoración. En esta fase hay alteración de la atención, ansiedad, desorientación y se manifiesta muy negativo a responder a las preguntas que se le hacen.

El temblor que se origina precozmente puede durar de 3 a 5 días, incluso no es raro que dure hasta 3 semanas. El temblor mejora con los agonistas α_2 adrenérgicos o los antagonistas β adrenérgicos (17), lo que puede justificar el que haya una hiperactividad de las neuronas adrenérgicas y el que en el LCR se encuentren elevados los niveles de noradrenalina.

Un porcentaje no escaso, unos 25% de pacientes, presentan, con la abstinencia, alucinaciones caracterizadas por pesadillas, fenómenos de ilusión, alucinaciones, generalmente visuales, pero también auditivas, táctiles e incluso olfatorias.

Las alucinaciones visuales pueden incluir visión de insectos, la llamada microzoopsias, pero también pueden ver animales. Son muy peculiares las alucinaciones auditivas, que son como voces de familiares o de amigos que pueden cronificarse y realmente hay que diferenciarlas de la esquizofrenia.

Las convulsiones, cuando se presentan son intensas. En enfermos sin historia epiléptica en los que aparecen convulsiones hay que pensar siempre en un síndrome de abstinencia. Se manifiesta en la clínica con un cuadro convulsivo, generalmente único, siendo muy excepcional el estado epiléptico (18). Son contracciones tónico-clónicas generalizadas, tipo gran mal, que pueden acompañarse, y de hecho así ocurre, a alucinaciones y a temblor. Cuando mas frecuentes son los periodos de abstinencia, también son mas frecuentes la aparición de las crisis comiciales. Las crisis convulsivas en el alcohólico son autolimitadas y no requieren tratamiento antiepiléptico posterior. En ocasiones puede existir convulsiones focales, lo que obliga a descartar un traumatismo u otro proceso. El mismo planteamiento hay que hacer cuando los periodos postcríticos son prolongados. Las crisis se presentan en las primeras 48 h. y pueden desencadenar “delirium tremens”.

El delirium tremens aparece entre las 48 y 72 horas. Hay obnubilación, insomnio, agitación, temblor, alucinaciones vividas junto a signos de hiperactividad del sistema nervioso autonómico con fiebre, taquicardia, sudoración, midriasis (19). En general desaparece en 72 horas de manera rápida. Después de la fase inicial de agitación e insomnio, el enfermo cae profundamente dormido y se despierta lúcido, tranquilo pero agotado y con amnesia de lo ocurrido. En el LCR puede haber hipoglucemia, hiponatremia, hipopotasemia, hipocloremia, hipofosforemia e hipomagnesemia. En la fase activa hay alcalosis respiratoria por la taquipnea pudiendo ser ésta importante.

En ocasiones se produce la muerte en la cual intervienen fenómenos traumáticos e infecciones y otras que no son claramente reconocidas. Lo que si es cierto es que la autopsia de los enfermos que mueren con “delirium tremens”, muestra edema cerebral difuso, sin signos de focalización.

8. TRANSTORNOS METABOLICOS

Son muy frecuentes las alteraciones metabólicas en el alcoholismo crónico y también tras la ingesta aguda del mismo.

La hipoglucemia es muy frecuente en el bebedor crónico y puede ser grave en la intoxicación aguda. Este hecho es importante tenerlo presente en los centros de urgencia que atienden a alcohólicos, fundamentalmente por las noches y en los fines de semana. La hipoglucemia está producida por el descenso de glucógeno hepático y por reducción en la cuantía de glucogenolisis. También hay elevación del ácido láctico y del ácido úrico.

Es frecuente la hipomagnesemia, fundamentalmente debida a la pérdida del magnesio por el túbulo renal (20). También se asocia a esta pérdida renal la que se produce por los vómitos, que son frecuentes en los alcohólicos. A estas pérdidas alcohólicas se suma una reducción en la ingesta del mismo por carencia dietética y también, en ocasiones, por una absorción deficiente secundaria a la patología pancreática que puede asociarse. La pérdida renal de magnesio arrastra al potasio, siendo también frecuente la hipopotasemia.

Existe un trastorno importante del metabolismo de los lípidos (11). Hay mayor lipólisis, con elevación de los ácidos grasos y de los triglicéridos, los cuales también se elevan por síntesis hepática lo que condiciona una considerable hiperlipoproteinemias VLDL. La alteración en el manejo de los ácidos grasos, y de los triglicéridos, determina esteatosis hepática, que como es bien sabido, es la fase inicial de la patología de esta importante víscera. En ocasiones hay una mínima elevación de la lipoproteína HDL.

En el alcohólico, con relativa frecuencia, aparece acidosis metabólica consecuencia de los ayunos prolongados y de la hiponutrición. No podemos olvidar que el alcohólico mas del 50% de las calorías se producen por oxidación del alcohol. La oxidación de los ácidos grasos también produce tendencia a la acidosis metabólica con elevación del ácido beta-hidroxibutírico sin elevación de la acetona, como ocurre en el déficit insulínico.

En ocasiones en los alcohólicos se asocia alcalosis respiratoria, secundaria a trastornos respiratorios –neumonías- y en especial por la taquipnea. Además si hay vómitos estos condicionan pérdida de hidrogeniones.

Es importante señalar que la toma de alcohol eleva el nivel de estrógenos en las mujeres postmenopausicas que toman estrógenos (21). Esta circunstancia debe ser considerada ante los posibles efectos secundarios producidos por los estrógenos.

9. INTOLERANCIA ALCOHOLICA NATURAL.

Algunos individuos pueden presentar intolerancia al alcohol por trastorno del metabolismo del mismo. En estos les aparece, tras la toma de alcohol, una amplia constelación de síntomas y signos como rubor, marcada vasodilatación facial, sensación de calor, palpitaciones, taquicardia, hipotensión, sudoración. También puede aparecer sensación de sed, cefalalgia de características vasculares, así como disnea, vértigo, síncope, náuseas, vómitos y debilidad. Se trata de un complejo sintomático que alcanza niveles de emergencia médica. La intolerancia se debe a la presencia de niveles elevados de acetaldehído por alteración en el metabolismo del etanol. Esta situación se puede producir por una hiperactividad, mayor velocidad, en el paso de etanol a acetaldehído por la acción de la alcoholdehidrogenasa. También puede ser producida por reducción en el paso del acetaldehído a ácido acético, por reducción funcional de la enzima aldehído dehidrogenasa. En esta enzima se ha caracterizado la sustitución del ácido glutámico por la lisina, en la posición 487, lo que produce incremento de acetaldehído al no metabolizarse adecuadamente.

Esta intolerancia alcohólica, se presenta en la población japonesa en un 10%, cifra muy superior a la que se da entre los occidentales. Los individuos con esta alteración metabólica están protegidos frente al alcoholismo. Los fármacos utilizados en la clínica para impedir la toma de alcohol, los fármacos llamados con efecto “antabus”, tienen un mecanismo de acción farmacológica similar al de la intolerancia natural al alcohol. Se trata realmente de un bloqueo de la enzima aldehíodehidrogenasa por lo

que, en estos individuos, aparecen síntomas con el cuadro clínico señalado anteriormente para la intolerancia natural.

10. EL ALCOHOL COMO PROBLEMA SOCIAL (22)

El consumo de alcohol ocupa el tercer lugar entre las causas de muerte evitables, detrás del tabaquismo y de la obesidad.

Ya se ha señalado que el alcohol produce una intensa dependencia psicológica, sintiendo el alcohólico una necesidad apremiante de beber. En el bebedor crónico, el alcohólico, se produce pérdida de memoria, dificultad cognitiva y demencia. Es decir, el alcohol produce un grave deterioro social y puede ser considerado como un agente productor de “**daño social**”. La cuantía de este daño social es realmente considerable.

En España un millón de personas, durante los días laborables, beben alcohol en exceso, en cantidades próximas al alcoholismo. Aún es más significativo el que, en el último año, la mitad de los jóvenes, entre 20 y 25 años de edad, se han emborrachado al menos una vez. En las chicas este valor se reduce a un tercio.

En términos prácticos se llama unidad de medida “estandar” a la cantidad de alcohol contenida en un vaso de vino o en una caña de cerveza. El riesgo para la salud se alcanza cuando se toma, durante una semana, 35 unidades para el varón y 20 para la mujer. Se considera el límite de tolerancia 21 unidades para el varón y 14 para la mujer. Beber en exceso es tomar 10 unidades diarias para el varón y 5 para la mujer.

El problema de la toma de alcohol en los fines de semana es muy serio. Se calcula que en España, en los fines de semana, 1.300.000 personas se emborrachan, de los cuales 285.000 alcanzan niveles de alcoholemia de alto riesgo. Entre los 20 y 24 años de edad el 10% de los jóvenes entran en esta categoría, es decir son bebedores de fin de semana. Esta cifra se eleva al 12,2% entre los 25 y los 29 años. Se considera que el inicio de la toma de alcohol en España se realiza entre los 13 y 14 años de edad y, en la población escolar, el 58% toma alcohol en cantidades excesivas por lo menos una vez al mes (22).

Es conocido que los varones duplican con creces a las mujeres en padecer alcoholismo, pero las mujeres son más susceptibles a la hepatopatía alcohólica, y específicamente, se incrementa en ellas el riesgo a cáncer de mama (23). En contraposición se ha señalado que la ingesta baja o moderada de alcohol, reduce la mortalidad, de causa vascular, en las mujeres de una edad igual o superior a 50 años (24) (25).

El alcohol es responsable en un 60-70% de los homicidios, de un 75% de las puñaladas que se ven en los Servicios de Urgencia. Es el máximo responsable de la violencia doméstica e interviene en otros factores como suicidios, abusos sexuales.

Las muertes por accidente debidas al alcohol alcanza cifras aterradoras. Como valores medios se señala que el 37,4% de los conductores fallecidos por accidente estaban bajo los efectos del alcohol. Es sorprendente que en un estudio realizado en 19 países, con una cifra superior a 200 automóviles por 1000 habitantes, el 70% de las muertes por accidente se debían al alcohol. También tiene valor señalar que en un grupo de 200 alcohólicos, durante los periodos que estuvieron tomando alcohol, hubo 19 muertes, frente a solo 4 muertes en los periodos que se mantuvieron en abstinencia.

En España se calcula que mueren 12.000 personas al año como consecuencia del alcohol. En Europa una de cada cuatro muertes en jóvenes se debe al alcohol, lo que equivale, en términos absolutos, a que en Europa mueran al año 57.000 jóvenes por beber alcohol.

El número de muertes relacionadas con el alcohol, en los EE.UU, oscila entre 100.000 y 200.000 al año, siendo el gasto por atención a individuos afectados por el alcohol de unos 100 billones de dólares anuales, lo que equivale al 15% del gasto anual para el cuidado de la salud (27).

11. EXPRESION CLINICA DEL NIVEL DE ALCOHOLEMIA.

La alcoholemia se mide en gramos de alcohol por litro de sangre. Un nivel de 0,5 g/l, produce euforia, sobrevaloración de sus facultades, disminución de los reflejos. 1 g/l de alcohol produce desinhibición, difi-

ALCOHOL Y SOCIEDAD

cultad para hablar y alteración en la coordinación motora. Estos datos clínicos indican y señalan el peligro de la toma de alcohol para realizar determinadas actividades, en especial la de conducir.

Un nivel de 1,5 g/l se asocia a embriaguez, con pérdida del control de las facultades superiores.- 2 g/l produce incoordinación en el habla y en la marcha, así como visión doble.- 3 gr/l condiciona apatía, somnolencia, tendencia al estupor y cuando el nivel alcanza los 4 g/l casi es obligado la aparición del coma. La alcoholemia de 5 g/l produce muerte por parálisis de los centros respiratorios y vasomotores.

Es muy importante recordar que el Código Penal Español considera falta, cuando se conduce con una alcoholemia superior a 0,5 g/l en sangre (14), lo que equivale a 0,25 mg/l en el aire espirado. El nivel de esta alcoholemia se reduce a 0,3 g/l ó a 0,15 mg en el aire espirado ante situaciones especiales, como la de los conductores de autobuses, colegios, ... Hay que señalar que esta cuantía se puede alcanzar en un varón de 70 Kg, con la toma de una lata de cerveza, con el estómago vacío.

Hay un estudio interesante en el que se relacionan niveles de alcoholemia con las condiciones del individuo para la conducción, reflejándose el incremento del riesgo que presentan indicado por un factor multiplicador según los niveles de alcoholemia (tabla IV).

TABLA IV.-

ALCOHOLEMIA Y EFECTO SOBRE LA CONDUCCION

Alcoholemia (g/L)	Efectos	Riesgo Multiplicado por
0,15	Reducción de los reflejos	1,2
0,2	Dificultad para mantener la conducción recta.	1,5
	Apreciación dificultosa de las distancias	
0,3	Percepción inadecuada de la velocidad.	2,5
	Alteración de los movimientos.	
0,5	Estado eufórico	3,0
	Menor percepción del riesgo.	
	Reacción retardada.	
0,8	Comportamiento alterado	4,5
1,2	Incremento de la fatiga	9,0
	Pérdida de la visión	
1,5	Estado de embriaguez significativa.	16,0

12. FACTORES DE VULNERABILIDAD PARA EL ALCOHOLISMO.

Un aspecto, por el que ha habido mucho interés, es conocer que factores intervienen, o pueden intervenir, en la tendencia al alcoholismo. Dicho de otro modo **saber cuales son los factores de vulnerabilidad para que se produzca la tendencia hacia el alcoholismo (28).**

En la infancia, los niños con hiperactividad y déficit de atención se muestran mas proclives al alcoholismo con el paso del tiempo. Lo mismo ocurre con aquellos niños, y jóvenes, que tengan marcados rasgos de impulsividad y baja tolerancia a la frustración. Igual tendencia se ha señalado, por los psicólogos y psiquiatras, para aquellos niños y jóvenes que muestran un déficit en la ejecución de determinadas baterías de test neurológicos. En individuos de edad avanzada y en viejos, el alcoholismo

se da con mayor frecuencia en aquellos que tienen un bajo nivel social y económico, así como también una mala asistencia médica, viven solos, o tienen conflictos matrimoniales. En general el alcoholismo se presenta con una alta frecuencia en los trastornos de la afectividad y de la personalidad, así como también en la esquizofrenia.

Se señala que la disminución de las ondas alfa, en el EEG de reposo, se asocia a una mayor tendencia al alcoholismo. Mayor importancia y aplicabilidad tiene el estudio de los potenciales evocados. Es característico de individuos proclives al alcoholismo la disminución en la amplitud del componente p300 (29), dato que constituye un verdadero endofenotipo

En los últimos años se han hecho muchos estudios buscando marcadores genéticos de susceptibilidad, centrándose especialmente en el polimorfismo de los genes de los enzimas que intervienen en el metabolismo del alcohol, así como en los polimorfismos de los receptores de la transmisión neuronal.

Es evidente que los diferentes alelos de los enzimas codifican subunidades que tienen una actividad diferente en su capacidad para metabolizar el alcohol (30). Este polimorfismo está irregularmente distribuido entre grupos poblacionales lo que condiciona mayor o menor tendencia al alcoholismo, como se ha señalado entre caucasianos, japoneses, chinos (31).

El estudio del polimorfismo del receptor D4, de la dopamina, ha demostrado su importancia en la predisposición alcohólica. Las secuencias repetidas por tres veces en el alelo 4 -D4(3)- se da con una frecuencia tres veces superior en los alcohólicos y la secuencia seis veces repetidas en el alelo 4 -D4(6)- se da cuatro veces con mayor frecuencia en los alcohólicos. Estos valores son altamente significativos (32).

Las secuencias repetidas dos, cinco y siete -D4(2), D4(5), D4(7)- se encuentran en igual proporción entre la población. El consumo mayor de alcohol se da en la combinación alélica D4(5)(6) (33). Igualmente se han señalado diversas combinaciones del alelo D4 en los muy fumadores. El antecedente familiar fue significativamente elevado en los portadores de la combinación alélica D4 (2)(4).

Experimentalmente se ha señalado que ratones carentes del receptor D4 de la dopamina son muy sensibles al alcohol, también a la cocaína y a la anfetamina.

Un tema que ha interesado mucho a los estudios del alcoholismo es conocer, en la medida de lo posible, la tendencia al alcoholismo en los hijos de padres alcohólicos.

La tendencia al alcoholismo en los hijos de alcohólicos se asemeja a la de los padres. Los hijos de padres alcohólicos tienen siete veces mayor riesgo de hacerse alcohólicos que los hijos de padres no alcohólicos. Este hecho no solamente se debe al efecto del medio ambiente ya que en los niños adoptados, por padres no alcohólicos, la frecuencia del alcoholismo es 2,5 veces superior si el padre biológico es alcohólico, frente a los hijos, también adoptados, pero procedentes de padres biológicos no alcohólicos. Este hecho con independencia de que haya o no compartido, con su padre biológico, el periodo postnatal.

Por otra parte el alcoholismo entre gemelos tiene una significativa concordancia. Así entre gemelos homocigóticos este es de 0,54, mientras que en los dizigóticos es del 0,23 (34).

También los heterocigóticos del gen de la aldehído-dehidrogenasa ALDH2*2 (ALDH2*1/2*2) tienen un mayor riesgo de desarrollar patología orgánica, como consecuencia del abuso de la toma de alcohol frente a aquellos que son homocigotos (31).

Ya se sabe que alteraciones en la neurotransmisión de la serotonina se asocia a una mayor o menor agresividad, alteraciones del control del impulso y variaciones en el ritmo diurno-nocturno. Los estudios de la distribución del receptor 5-HT₇ (receptor de la serotonina) han señalado patrones diferentes con comportamientos sociales diferentes (35). Se ha encontrado una mutación puntiforme en este receptor, sustitución de la prolina 279 por la leucina, que favorece el alcoholismo. En Finlandia la frecuencia de esta mutación se da en la población general en el 0,04 (6 de cada 758 finlandeses), mientras que ésta se da tres veces con mayor frecuencia entre los alcohólicos, especialmente en aquellos que tienen una tendencia a la irregularidad del comportamiento. Podemos pues afirmar

que esta mutación, del receptor 5-HT7, genera una predisposición al alcoholismo y al comportamiento social aberrante (35).

En el cromosoma 19 se ha descrito que existen zonas, locus, que intervienen en la susceptibilidad o dependencia al alcohol . Así los marcadores D19S49 y el D19S431 se encuentran especialmente asociados a individuos con susceptibilidad alcohólica (36).

También se ha estudiado el neuropéptido I (NPY) habiéndose descrito que, variaciones en su estructura, pueden determinar grados diferentes de dependencia alcohólica. El polimorfismo NPY-Leu-7-Pro está asociado a una mayor tendencia al consumo de alcohol (37).

Bajo el punto de vista genético están en marcha otros estudios, algunos ya se han realizado, con resultados algunas veces no convincentes, de la relación de los receptores y transportadores de dopamina, serotonina, GABA y opioides (38) en la patología alcohólica. Conocer con exactitud estos estudios genéticos es muy interesante no solo para estudiar la vulnerabilidad a la toma de alcohol si no, muy en especial, para el desarrollo de futuras líneas terapéuticas.

Como se ha señalado inicialmente, los aspectos terapéuticos del alcoholismo no son tratados en este trabajo por estar fuera del alcance del mismo.

Bibliografía

- (1) SCHORLING JB, BUCHSBAUM DG. (1997) Screening for alcohol and drug abuse. *Med Clin Nord Am*; 81:844.
- (2) ESTRUCH RIBAS R, URBANO-MARQUÉS A. Manifestaciones neurológicas asociadas al alcoholismo crónico y a carencias nutricionales y vitamínicas. Cap 201 *Medicina Interna Farreras Rozman*. 14 edit. Harcourt. Pág. 1732.
- (3) MIRÓ FA, ORTEGA A. (1998) Factores modificadores de la alcoholemia. *Rev Clin Es*;198:99-103.
- (4) FREZZA M, DI PADOVA C, POZZATO G, TERPIN M ET AL. (1990) High blood alcohol levels in women. The role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism. *N Eng J Med*; 322:95-9.

DOMINGO ESPINÓS PÉREZ

- (5) ROINE R, GENTRY T, HERNÁNDEZ-MUÑOZ R, BARAONA E, LIEBER CS. (1990) Aspirin increases blood alcohol concentrations in human after ingestion of ethanol. *JAMA*; 264: 2406-408.
- (6) CABALLEIRA J, BARAONA E, RODAMILANZ M, LIEBER CS. (1989) Effects of cimetidine on gastric alcohol dehydrogenase activity and blood ethanol levels. *Gastroenterology*; 96:388-92.
- (7) DI PADOVA MD, ROINE R, FREZZA M, GENTRY RT, ET AL. (1992) Effects of ranitidine on blood alcohol levels after ethanol ingestion. Comparison with other H2-receptors antagonists. *JAMA*; 267:83-86.
- (8) ROINE RP, SALMELA KS, SALASPURO M. (1995) Alcohol metabolism in Helicobacter pylori-infected stomach. *Ann Med*; 27:583-588.
- (9) BAUER LA, SCHUMOCK G, HORN J, OPHEIM K. (1992) Verapamil inhibits ethanol elimination and prolongs the perception of intoxication. *Clin Pharmacol Ther*;52:6-10.
- (10) JONES AW. (1993) Disappearance rate of ethanol from the blood of human subjects: implications in forensic toxicology. *J. Forensic Sci*;38:104-118.
- (11) Diseases of the liver and biliary system. (2002) Cap 22: Alcohol and the liver. Sheila Sherlock, James Dooley Blackwell Pub. 381-398. 11^a ed.
- (12) SÁNCHEZ TURET M. Alcoholismo. Cap 213 Medicina Interna. Farreras-Rozman 14 edit. Harcourt, pag. 1802.
- (13) URBANO MARQUEZ A, ESTRUCH R, NAVARRO-LÓPEZ F ET AL. (1989) The effects of alcoholism on skeletal and cardiac muscle. *N Engl J Med*;320:409-415.
- (14) ANADÓN BASELGA, MJ. (2002) El cerebro y la conciencia. *Anales Real Academia Nacional de Medicina (Madrid)*; 119:531-564.
- (15) ROMANSKI SA, MCMAHON MM. (1999) Metabolic acidosis and thiamine deficiency. *Mayo Clin Proc*;74:259-263.
- (16) RANKIN JG, ASHLEY MJ. Alcohol related health problems. Cap 43;741. Public Health and Preventive Medicine. Edit JM Lasli, BB Wallace. 13th ed Appliton Lange
- (17) Pharmacological management of alcohol withdrawal a meta-analysis and evidence based practice guideline. (1997) *JAMA* Society of Addiction Medicine. *JAMA*;278:144.
- (18) DARAYANANI H, SANTOLARIA FJ, GONZALEZ E, ET AL. (1994). Alcohol withdrawal syndrome and seizures. *Alcohol*;29:323.
- (19) ADINOFFY B, GHADONE M, LINNO LA. (1988) Acute ethanol poisoning and the ethanol withdrawal syndrome. *Med Toxicol Adverse Drugs Exp*;3:172.

ALCOHOL Y SOCIEDAD

- (20) RAGLAND G. (1990). Electrolyte abnormalities in the alcoholic patient. *Emerg Med Clin North Am*;8:761-73.
- (21) GINSBURG ES, MELLO NK, MENDELSON JH, BERBIERI RL, et al. (1996) Effects of alcohol ingestion on estrogens in postmenopausal women. *JAMA*;276:1747.
- (22) Plan Nacional sobre drogas. Ministerio de Interior. 2001.
- (23) LONGNECKER MP. (1994). Alcoholic beverage consumption in relation to risk or breast cancer: meta-analysis and review. *Cancer Causes Control*;5:73-82.
- (24) FUCHS CS, STAMPFER MJ, COLDITZ GA, GIOVANNUCCI EL, ET AL. (1995). Alcohol consumption and mortality among women. *N Engl J Med*;332:1245-50.
- (25) STAMPFER MJ, WILLETT WC, COLDITZ GA, ROSNER B, ET AL. (1985). A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and coronary heart disease. *N Engl J Med*;313:1044-1049.
- (26) GENTILELLO LM, DONOVAN DM, DUNN CW ET AL. (1995). Alcohol interventions in trauma centers: current practice and future directions. *JAMA*;274:1043-1048.
- (27) THUN MI. (1997). Alcohol consumption and mortality among middle aged and elderly U.S. adults. *New Engl J Med*;337:1705.
- (28) RADEL M, GOLDMAN D. (2001). Pharmacogenetics of alcohol response and alcoholism: the interplay of genes and environmental factors in thresholds for alcoholism. *Drug Metab Dispos*;29:489-94.
- (29) HESSELBROCK V, BEGLEITER H, PORJESZ B, O'CONNOR S, BAUER L. (2001). P300 event-related potential amplitude as an endophenotype of alcoholism-evidence from the collaborative study on the genetics of alcoholism. *J Biomed Sci*;8:77-82.
- (30) AGARWAL DP. (1997). Molecular genetic aspects of alcohol metabolism and alcoholism. *Pharmacopsychiatry*;30:79-84.
- (31) SHEN YC, FAN JH, EDENBERG HJ, LI TK ET AL. (1997). Polymorphism of ADH and ALDH genes among four ethnic groups in China and effects upon the risk for alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*;21:1272-7.
- (32) GEORGE S R, CHENG R, NGUYEN T, ISRAEL Y, O'DOWD B F. (1993). Polymorphism of the D4 dopamine receptor alleles in chronic alcoholism. *Biochem Biophys Res Commun*;196:107-114.
- (33) RUBISTEIN M, PHILLIPS TJ, BUNZOW JR, FALZONE TL, ET AL. (1997) Mice lacking dopamine D4 receptors are supersensitive to ethanol, cocaine, and methamphetamine. *Cell*;90:991-1001.

DOMINGO ESPINÓS PÉREZ

- (34) PRESCOTT CA, KENDLER KS (1999). Genetic and enviromental contribution to alcohol abuse and dependence in a population based sample of male twins. *Am J Psychiatric*;159:34.
- (35) PESONEN U, KOULU M, BERGEN A, EGGERT M, NAUKKARINEN H ET AL. (1998). Mutation screening of the 5-hydroxytryptamine₇ receptor gene among Finnish alcoholics and controls. *Psychiatry Res.* Feb 27;77:139-45.
- (36) VALDES AM, MCWEENEY SK, THOMSON G. (1999). Evidence for linkage and association to alcohol dependence on chromosome 19. *Genet Epidemiol*;17:S367-72.
- (37) LAPPALAINEN J, KRANZLER HR, MALISON R, PRICE LH ET AL. (2002). A functional neuropeptide Y Leu⁷Pro polymorphism associated with alcohol dependence in a large population sample from the United States. *Arch Gen Psychiatry*;59:825-31.
- (38) SANDER T, GSCHIEDL N, WENDEL B, SAMOCHOWIEC J ET AL. (1998). Human mu-opioid receptor variation and alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res*;22:2108-10.