

Los efectos del alcohol y sus interacciones con los fármacos

Gerhard Heinze M*

Summary

Alcoholic drinks may interact with various drugs and foods. These possible interactions are very important in modern pharmacology, specially due to its synergic or antagonic influence on some of the drugs most prescribed by physicians, that may induce iatrogenic states, specially when combined with different alcoholic beverages.

The absorption of alcohol by the gastrointestinal mucosa varies depending on the volume and the type of alcohol drunk and the time the individual has been drinking, as well as on the amount of food eaten.

The maximum concentration of alcohol in blood is obtained between 30 and 60 minutes after drinking.

The degree of alcoholic intoxication varies from one person to another, depending on various factors, such as age, weight and physical state of the individual.

Alcohol is metabolized by the liver, and when people drinks too much during a long time, many changes occur in its microsomic enzymes.

The contents of alcohol are highly energetic: eight ounces of whisky have the same energetic content than one liter of milk.

The central nervous system is the most affected by alcohol intake, which although stimulant at the beginning, later presents a depressive action on the cortical zones and in the reticular formation. It also affects the psyche and the cardiovascular, digestive and urinary systems.

When alcohol intake is excessive, ethanol influences the absorption and the metabolism of various drugs. Alcohol may inhibit the metabolism of phenobarbital, meprobamate and chloral hydrate.

With the combination of drug and alcohol intake, different clinically important interactions are produced. When alcohol is combined with analgesics, tranquilizers and hypnotics, a synergism of the depressive effects is produced and the motor ability is diminished.

The factors that influence alcohol and drug interaction may be genetic, physiologic, sociopsychologic or pathologic.

A classic interaction between alcohol and drugs is the combination of disulfiram and alcohol which is being used therapeutically against alcoholism.

The pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction of alcohol with a given drug, depends on the time the subject has been drinking, the amount drunk and his corporal physiologic conditions.

The physician should be aware of the iatrogenic effects of the combination of alcohol with certain drugs, in order to be able to advise his patients.

Resumen

Las bebidas con contenido alcohólico pueden interactuar con varios fármacos, drogas, alimentos, etc. Estas posibles interacciones han adquirido una gran importancia dentro de la farmacología moderna, especialmente porque influyen sinérgica o antagónicamente sobre algunos de los fármacos que más prescriben los médicos, y que pueden inducir estados iatrogénicos, sobre todo cuando se combinan con diferentes bebidas alcohólicas.

* Jefe de la División de Investigaciones Clínicas del Instituto Mexicano de Psiquiatría. Calz. México-Xochimilco 101, San Lorenzo Huipulco, 14370 México, D. F. Profesor del Departamento de Psiquiatría y Salud Mental. Facultad de Medicina, UNAM.

La mucosa gastrointestinal absorbe el alcohol de acuerdo con el volumen y el tipo de bebida que se haya ingerido y el tiempo que el sujeto lleve bebiendo, así como con la cantidad de alimento que tenga en el estómago.

La concentración máxima de alcohol en la sangre suele obtenerse de 30 a 60 minutos después de haberse ingerido.

El grado de intoxicación por alcohol varía de una persona a otra, dependiendo de diversos factores, como la edad, el peso y el estado físico del sujeto.

El hígado metaboliza el alcohol, y cuando se ha bebido mucho y durante mucho tiempo, ocurren cambios en sus enzimas microsómicas.

El alcohol tiene un alto contenido energético; por ejemplo, ocho onzas de whisky tienen el mismo contenido energético que un litro de leche.

El sistema nervioso central es el más afectado por el consumo de alcohol. Inicialmente suele ser estimulante, pero posteriormente se presenta una acción depresiva sobre las zonas corticales y en la formación reticular. También afecta la psique y los sistemas cardiovascular, digestivo, urinario, etc.

Cuando la ingestión es excesiva, el etanol influye considerablemente sobre la absorción y el metabolismo de los diferentes fármacos. El alcohol puede inhibir considerablemente el metabolismo del fenobarbital, del meprobamato y del hidrato de cloral.

El consumo de fármacos, combinado con el de bebidas alcohólicas, produce diferentes interacciones que tienen indudablemente una importancia clínica. Cuando el alcohol se combina con analgésicos, tranquilizantes e hipnóticos, hay un sinergismo de los efectos depresores y, por lo tanto, disminuye la habilidad motora.

Los factores que influyen en la interacción entre el alcohol y los fármacos pueden ser genéticos, fisiológicos, sociopsicológicos o patológicos.

Una interacción clásica entre el alcohol y un fármaco es la combinación disulfiram-alcohol, que actualmente se utiliza con fines terapéuticos para combatir el alcoholismo.

La interacción farmacocinética y farmacodinámica de un determinado fármaco con el alcohol depende, en cierta forma, del periodo de exposición al alcohol, de la cantidad del mismo y de las condiciones fisiológicas corporales.

El médico debe conocer los efectos iatrogénicos de la combinación del alcohol con ciertos fármacos para poder orientar adecuadamente a sus pacientes.

El tan difundido consumo de etil-alcohol, etanol o simplemente alcohol (Fig. 1), no es cuestionable de ninguna manera en la sociedad contemporánea, pero el alcohol

Etanol (etil-alcohol)

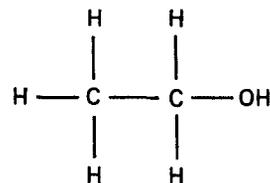


FIGURA 1

puede producir múltiples efectos sobre diferentes órganos y sistemas del cuerpo humano, e interactuar con una gran variedad de medicamentos paliativos o curativos que prescriben los médicos en la práctica diaria.

Aquí se exponen algunos datos científicos para comprender la importancia que ha adquirido la interacción del etanol con las drogas terapéuticas en uso. Los avances en el campo de la farmacología se han visto acompañados por un desafortunado número de enfermedades iatrogénicas, inducidas por fármacos o por la combinación de ellos entre sí o con el alcohol.

En el caso del alcohol, éste ha adquirido un *status* de aceptabilidad dentro de nuestra sociedad, por lo cual ya no se le considera como una droga, sino más bien como una sustancia "socializadora" aceptada casi universalmente, pero no deja de ser una sustancia inductora de múltiples interacciones y acciones tóxicas cuando se emplea en combinación con medicamentos.

En la fase temprana del consumo crónico de diferentes bebidas alcohólicas, tanto en los seres humanos como en los animales de experimentación, se estimula el sistema microsomal hepático, aumentando la habilidad del hígado para metabolizar más rápidamente mayores cantidades de alcohol. Este hecho se traduce clínicamente en una mayor tolerancia al alcohol. En cambio, el bebedor crónico, con muchos años de evolución, presenta cada vez menor tolerancia al alcohol debido a la sobrecarga constante a que ha estado sujeto el hígado, que ya puede presentar lesiones irreversibles.

Es muy importante para el médico en ejercicio profesional clínico, reconocer a tiempo que muchos síntomas adversos que suelen reportar los pacientes pueden deberse a la interacción de varias drogas o a la combinación de algún fármaco con el alcohol.

Con la superespecialización de la medicina moderna, la polifarmacia se ha generalizado cada vez más, y la administración de dos o más drogas en forma simultánea, para combatir diferentes condiciones sintomáticas, pueden actuar en forma independiente, sinérgica o antagónica.

De acuerdo con Jick (20) y Caranasos, Stewart y Cluff (4), aproximadamente el 30% de los pacientes hospitalizados y el 3% de la población de pacientes ambulatorios,

presentan efectos secundarios a los medicamentos utilizados, algunos ampliamente conocidos y otros con interacciones desconocidas o no esperadas.

El término "interacción medicamentosa" se refiere a la que resulta de la administración de dos fármacos, en forma simultánea, para tratar a un paciente. Cada uno puede actuar en forma independiente hasta determinado grado, pero cuando dos o más fármacos interactúan en forma tal que la respuesta esperada de uno o más de ellos disminuye o se inhibe, o se presenta una respuesta nueva o no anticipada, podemos estar hablando de una interacción medicamentosa.

Para entender mejor la interacción del etanol con otros medicamentos, considero conveniente mencionar algunos pormenores de la acción que ejerce en el organismo en forma individual.

Farmacocinética del etanol

El etanol es soluble en agua, y la mucosa gástrica y el intestino delgado lo absorben rápidamente; si se vaporiza también pueden absorberlo los pulmones.

Hay muchos factores que pueden modificar la absorción del alcohol por el estómago. Inicialmente la absorción suele ser rápida, pero disminuye gradualmente hasta hacerse lenta a pesar de haber una alta concentración en el estómago. La absorción varía de acuerdo con el volumen, el tipo, la dilución de la bebida, la presencia de alimento y el tiempo que haya estado bebiendo el sujeto, así como la idiosincrasia individual. La mayoría de los alimentos que se encuentran en el estómago tienden a retardar la absorción del alcohol. La mantequilla y la cerveza tienden a retardar la absorción en forma notable.

En el hombre, la absorción gástrica del etanol es de cerca del 20% del total absorbido. Por eso, la función pilórica puede regular el grado de absorción del alcohol ingerido (13), ya que las altas concentraciones de alcohol pueden irritar la mucosa gástrica e inducir el espasmo pilórico.

Por otra parte, el agua potable y especialmente las bebidas con bicarbonato, pueden acelerar notablemente la absorción del alcohol (39).

TABLA I
Factores que influyen en la absorción del alcohol

Factores que influyen en la velocidad de absorción	Absorción aumentada	Absorción disminuida
Estado de llenado gástrico	Estómago vacío	Estómago lleno, en especial grasas y azúcar
Integridad del tracto gástrico.	Aumento de la secreción gástrica. Ej. Gastroenterotomías	Estenosis pilórica
Motilidad gástrica	Medicamentos que disminuyen la motilidad gástrica. Ej. Belladona	Atropina, fumadores, neuropatía diabética
Irrigación sanguínea de la mucosa gástrica	Combinación con CO ₂ Ej. Champagne	
Tipo, cantidad y concentración de la bebida alcohólica	Bebidas con alta concentración de alcohol. Ej. tequila, whisky	Baja concentración de alcohol. Ej. cerveza

Tabla modificada de Joos W y Mörl M (22).

En la Tabla I se resumen en forma sinóptica los diferentes factores que pueden influenciar la absorción del alcohol.

La concentración máxima del alcohol en sangre se alcanza después de 30 a 60 minutos de la ingestión (22).

Después de que el alcohol es absorbido, se distribuye en forma homogénea por los diferentes tejidos, de acuerdo con su contenido acuoso.

La concentración de alcohol en sangre, necesaria para inducir una intoxicación, varía de una persona a otra y depende de muchos factores, como la edad, el peso y el estado físico del sujeto. Esto quiere decir que dos individuos que ingieren la misma cantidad de alcohol pueden tener diferente grado de intoxicación.

En los Estados Unidos de Norteamérica se considera, desde el punto de vista legal, que un individuo con una concentración de alcohol en la sangre de 0.10% está en "estado alcoholizado"; una concentración de 0.21% está considerada como una intoxicación alcohólica "leve o moderada"; a los individuos con una concentración de 0.4% se les considera como "severamente intoxicados"; y, por último, una concentración de alcohol en la sangre mayor de 0.5% puede ser fatal (6, 25).

El hígado metaboliza el alcohol por el proceso de oxidación. La velocidad metabólica es lenta, de aproximadamente una onza de whisky por hora (10 ml. de alcohol). Por lo tanto, el alcohol que contienen 4 onzas de whisky puede requerir de 5-6 horas para su oxidación, como promedio.

Cuando la ingestión de alcohol es intensa y constante durante tiempo prolongado, induce el desarrollo de otro camino metabólico de las enzimas microsómicas hepáticas (5).

Los efectos tóxicos del etanol y del acetaldehído afectan directamente el hígado. En los bebedores crónicos y excesivos se acumula la grasa y las proteínas en el hígado, lo cual produce después de un cierto tiempo de ingestión crónica de alcohol, una cirrosis hepática que es irreversible.

Se elimina sin cambio del 2 al 8% del etanol absorbido por el organismo, principalmente por los riñones y por los pulmones. El resto se oxida y produce bióxido de carbono y agua; los procesos iniciales tienen lugar principalmente en el hígado y, en pequeño grado, en los riñones. La oxidación incluye tres etapas iniciales: en la primera, el etanol se oxida en el hígado produciendo acetaldehído por acción de la enzima dehidrogenasa de alcohol. En la segunda etapa, que también tiene lugar principalmente en el hígado, el acetaldehído se convierte en acetato libre o acetil-coenzima "A" por influencia de la enzima dehidrogenasa de aldehído. En la tercera etapa, la masa del acetato penetra en el ciclo del ácido tricarbóxico en los tejidos periféricos, como el músculo, y ahí es oxidado hasta convertirlo en bióxido de carbono y agua.

El alcohol tiene un alto contenido energético, mayor que el de los carbohidratos y las proteínas, y sólo ligeramente menor que el de la grasa (31).

Aproximadamente una onza de whisky, una copa de vino o una botella de cerveza tienen el mismo contenido energético que 125 ml. de leche o 60 gramos de queso fresco.

A diversas sustancias se les ha atribuido la capacidad de acelerar el metabolismo del alcohol. Estas son la insulina, la tiroxina y los corticoesteroides, las vitaminas B, C y

B₆. Se necesitarían dosis muy altas de estas hormonas o vitamínicos para aumentar considerablemente el metabolismo del alcohol, por lo cual todavía no tienen una utilidad en la práctica.

Acciones específicas del alcohol

El sistema nervioso central suele ser el más afectado por el alcohol, más que cualquier otro sistema del organismo. El alcohol tiene inicialmente un ligero efecto estimulante sobre el SNC, pero no hay duda de que su principal efecto es el de deprimir ciertas zonas corticales y de la formación reticular. Estas áreas tienen un papel integrador de la función cerebral, lo cual dará lugar, en ocasiones, a una actividad no regulada de otras áreas del cerebro, lo que se traduce en una sensación aparente de estimulación. Cuando la dosis de alcohol es excesiva, se observa una marcada depresión de todas las funciones integradoras superiores del cerebro.

En el electroencefalograma, tanto de los animales como de los humanos, se observa que el alcohol disminuye la frecuencia y aumenta la amplitud de las ondas electroencefalográficas. Específicamente se presenta una lentificación de la actividad alfa, y en estados de intoxicación alcohólica severa hay un aumento de la actividad delta.

Hay otras acciones del alcohol sobre el sistema nervioso central y la psique, que pueden observarse en la Tabla II.

El consumo moderado de alcohol únicamente tiene leves efectos sobre el sistema cardiovascular. La presión arterial y la contractilidad del corazón no suelen sufrir cambios significativos. Las demás acciones sobre otros sistemas y órganos se resumen brevemente en la Tabla II.

Acciones del etanol sobre la absorción de las drogas

Cuando el etanol se ingiere en pequeñas cantidades, puede acelerar la absorción y la biodisponibilidad de las drogas mediante los siguientes mecanismos:

1. Aumento de la disolución de los preparados farmacéuticos en el contenido gástrico.
2. Aumento de la irrigación sanguínea del tracto gastrointestinal.

La absorción de una droga puede ser retardada por el piloroespasmo inducido por etanol.

Las bebidas alcohólicas con un contenido relativamente bajo de etanol, como la cerveza y el vino, generalmente aumentan la acidez gástrica, mientras que las bebidas con alto contenido de etanol, como los licores, disminuyen la acidez gástrica por un efecto tóxico directo sobre la mucosa gástrica (7).

Por ejemplo, Laisi y cols. (30) investigaron la absorción del diazepam administrado conjuntamente con diferentes bebidas alcohólicas, y encontraron que la cerveza, el vino blanco y el whisky aumentan significativamente el grado de absorción del diazepam, mientras que el vino tinto y otras bebidas no alcohólicas no interfieren sensiblemente.

También la ingestión en forma crónica y abundante de etanol puede disminuir la biodisponibilidad del diazepam y de la penicilina (44).

TABLA II
Acciones del Etanol sobre diversos sistemas orgánicos

ORGANO/SISTEMA	Concentración de alcohol en sangre 0,5 – 2,5 0/00 = embriaguez ligera o mediana	Concentración tóxica de alcohol en sangre ≥ 2,5 0/00 = embriaguez severa
Sistema nervioso central	<ul style="list-style-type: none"> – Ligera depresión por mecanismo inhibitorio de control – En la fase de eliminación hay un aumento del efecto sedante – Disminución del rendimiento intelectual Ej: la capacidad del pensamiento lógico – A partir del 1%, disminución de la velocidad de reacción – Moderado aumento del umbral del dolor – E E G, Lentificación de la actividad alfa 	<p>Acción narcótica que va desde ligeros trastornos de la conciencia hasta estado de coma. (Dosis letal cerca de 4 0/00 – 8 0/00)</p> <p>Influencia sobre la memoria de corta duración con <i>black outs</i></p> <p>Trastornos de la coordinación hasta llegar a la ataxia</p> <p>Considerable aumento del umbral del dolor</p> <p>Aumentó de la actividad delta</p>
Psique	<ul style="list-style-type: none"> – Euforia y alegría, así como verborrea a partir de 0,5 0/00 – Aumento de la autoestima – Disminución de la inhibición de la agresividad y de la inhibición sexual 	<p>Influencia selectiva sobre la memoria reciente, con pérdidas fugaces de la conciencia</p> <p>Pérdida del autocontrol</p> <p>Miedo inmotivado, excitación y trastornos de la senso-percepción</p>
Respiración	<ul style="list-style-type: none"> – Ligera estimulación del centro respiratorio 	Peligro de un paro respiratorio (4 0/00)
Vasos	<ul style="list-style-type: none"> – Vasodilatación periférica. Aumenta la pérdida del calor, disminución de la temperatura corporal, bochorno cutáneo 	Importante pérdida de la temperatura corporal
Sistema digestivo	<ul style="list-style-type: none"> – Aumento de las secreciones salivales y gástricas por estimulación psíquica del alcohol 	A muy altas concentraciones, la secreción gástrica se inhibe
Riñón	<ul style="list-style-type: none"> – Acción diurética, por disminución de la hormona antidiurética (ADH) 	Acción diurética
Metabolismo	<ul style="list-style-type: none"> – Inicialmente, hiperglicemia por liberación de glucógeno hepático; a continuación, fase de hipoglicemia 	
Musculatura lisa	<ul style="list-style-type: none"> – Espasmólisis 	Espasmólisis
Sexualidad	<ul style="list-style-type: none"> – Aumento del deseo sexual, dificultad en la erección peneana 	Disfunción sexual, inhibición importante del deseo

Acciones del etanol sobre el metabolismo de las drogas

La ingestión excesiva de alcohol generalmente produce un efecto inhibitorio sobre el metabolismo de los fármacos.

En los estudios *in vivo* en los seres humanos, se ha observado que el etanol inhibe en forma significativa el metabolismo del fenobarbital, del meprobamato y del hidrato de cloral, debido a que aumenta la secreción de adrenocórticoesteroides que inhibe el metabolismo microsomal hepático (6).

Acción de los fármacos sobre la absorción del etanol

Los diversos fármacos que tienen actividad anticoli-nérgica pueden disminuir el grado de absorción del alcohol. Por otra parte, las drogas que aceleran el vaciado

gástrico, como la metoclopramida, aumentan el grado de absorción del etanol (39).

Fármacos que afectan el metabolismo del etanol

Algunos fármacos son conocidos como inhibidores del metabolismo del etanol.

La clorpromazina, un neuroléptico ampliamente recetado por su acción antipsicótica, inhibe la hormona anti-diurética y prolonga el tiempo medio de eliminación del etanol (35).

Aquí cabe mencionar también el disulfiram, que inhibe el metabolismo del acetaldehído producido del etanol por la inhibición de la deshidrogenasa aldehídica.

Igualmente, los nitratos orgánicos e inorgánicos pueden inhibir el metabolismo del etanol.

Finalmente, los anticonceptivos orales que contienen estrógenos también reducen el metabolismo del etanol (21), por lo que la tolerancia al alcohol de las mujeres que

toman anticonceptivos, es menor, y llegan al estado de embriaguez más rápidamente y con menos cantidad de alcohol.

Este hecho adquiere significancia clínica si se considera la gran cantidad de mujeres que están bajo tratamiento con anticonceptivos orales.

Interacciones del alcohol con diferentes fármacos

El advenimiento de la revolución farmacéutica dotó al clínico con un vasto armamento de drogas con acción farmacológica que, indudablemente, lo ha llevado a la práctica de la polifarmacia.

La combinación de fármacos es relativamente frecuente dentro de la práctica diaria de la medicina. En muchas ocasiones, el médico espera encontrar en la combinación de ciertos compuestos, el efecto aislado de cada uno, pero en otras desconoce lo que sucede al combinar tal o cual droga con el alcohol.

Considerando el constante aumento del consumo de alcohol, así como de ciertos medicamentos, puede afirmarse que la interacción droga-alcohol a nivel bioquímico o sobre el sistema nervioso central y otros órganos o sistemas, es cada vez más frecuente.

En el trabajo de Wagner y Wagner (49) se examinó a cinco mil conductores de vehículos que habían estado involucrados en algún accidente automovilístico o que habían sido amonestados debido a alguna infracción vial. Se confirmó que del 10 al 13% de ellos habían ingerido alguna droga psicotrópica 24 horas antes de cometer la infracción vial o de tener el accidente automovilístico.

Se encontró que los fármacos más utilizados en combinación con el alcohol eran los analgésicos, los hipnóticos y otras drogas con acción psicotrópica. Cuando el alcohol se utiliza junto con la mayoría de los depresores del sistema nervioso central hay un sinergismo de los efectos depresores y, por lo tanto, una disminución de la habilidad motora.

Por lo mismo, los médicos deben advertirles a los pacientes que toman depresores del sistema nervioso central que es particularmente peligroso conducir un automóvil o manejar alguna máquina que requiera agudeza mental y motora, si ingieren la más pequeña cantidad de etanol.

En 1947, Williams (51) hacía referencia a que el grado de sobriedad no está necesariamente relacionado con el nivel de alcohol en la sangre, y que la adaptación metabólica y enzimática del alcohol es un fenómeno biológico bien estudiado, así como el papel que desempeña en la aparición de una posible adicción.

Hoy en día está bien establecido que el alcohol, ya sea en cantidades pequeñas o mayores, puede presentar una interacción de importancia clínica con gran número de fármacos prescritos por los médicos.

Las interacciones medicamentosas pueden ser benéficas (aumento de la eficacia y disminución de la toxicidad), o dañinas (disminución de la eficacia y aumento de la toxicidad).

Los factores que pueden influenciar la interacción entre el alcohol y los fármacos pueden ser:

- genéticos,
- fisiológicos,
- sociopsicológicos
- o patológicos.

Muchos pacientes desarrollan alteraciones hepáticas como resultado del abuso de alcohol, pero pueden estar en condición de metabolizar las drogas a un ritmo normal o, inclusive, aumentado, siempre y cuando la función hepática no esté seriamente comprometida. Esto puede atribuirse al hecho de que la ingestión crónica de etanol conduce a una inducción enzimática microsomal del hígado.

Los recientes estudios farmacológicos en los seres humanos demuestran que la administración crónica de alcohol puro *da lugar a un aumento de la depuración sanguínea* de fenobarbital y meprobamato (36), warfarina y tolbutamida (24), etc. Contrariamente, los sujetos con una intoxicación aguda de alcohol, muestran *una considerable disminución del metabolismo* medicamentoso (40). Este hecho debe ser considerado por los médicos cuando prescriban fármacos a los pacientes que atraviesan por un episodio agudo de intoxicación alcohólica.

Los trastornos importantes del metabolismo hepático por cirrosis alcohólica pueden deberse a hipoalbuminemia. En estos pacientes se ha comprobado la prolongación de la semidesintegración plasmática de las drogas, que causan una respuesta excesivamente prolongada o la aparición de toxicidad.

Algunos fármacos como los salicilatos, la fenilbutazona y la indometacina, que pueden precipitar un sangrado gastrointestinal, deben evitarse en aquellos pacientes alcohólicos que tienen una cirrosis descompensada, ya que pueden provocar una hemorragia esofágica por várices o una úlcera péptica, debido a la incapacidad del hígado para sintetizar los factores de coagulación.

Reacción alcohol-disulfiram

La interacción del alcohol con el disulfiram (antabuse) fue descubierta en forma casual por Hald y Jacobsen (14), quienes pensaban tener en su poder una droga anti-helmíntica.

El disulfiram es un constituyente natural del hongo *coprinus atramentarius*, que produce una gran intolerancia al etanol.

La reacción disulfiram + alcohol depende de la dosis ingerida. Se acepta que 250 mgs. de disulfiram al día, o tal vez menos, y una cantidad tan moderada de 7 ml. de alcohol, son suficientes para inducir una reacción (14)

Como el disulfiram es soluble en las grasas y tiene una acción prolongada, los pacientes pueden presentar la reacción hasta 7 días después de haber suspendido la ingestión del disulfiram.

En cuanto al mecanismo de acción del disulfiram, se supo que bloquea el metabolismo del alcohol inhibiendo la oxidación del acetaldehído, también conocido como aldehído acético, lo que explica la presencia de los síntomas: bochornos, cefalea, pulsaciones internas en la cabeza y en el cuello, hipotensión, náusea, vómito, confusión y visión borrosa. Después de esta reacción, el paciente generalmente duerme varias horas y despierta cuando los síntomas ya han desaparecido.

El disulfiram también inhibe la conversión de dopamina a norepinefrina por bloqueo de la enzima dopamina-B-hidroxilasa.

Esta reacción disulfiram-alcohol se considera como una típica interacción medicamentosa con fines terapéuticos para combatir el alcoholismo.

Los primeros efectos intensos se presentan de 15 a 20 minutos después de beber.

Además de inhibir la enzima aldehído-deshidrogenasa, el disulfiram es un inhibidor inespecífico de las enzimas microsómicas hepáticas.

En los últimos años se han hecho intentos con implantes subcutáneos de disulfiram con acción de 6 meses, lo cual elimina la toma diaria del medicamento y, a la vez, aumenta la protección para el paciente. Para este tipo de implantes el paciente debe ser debidamente seleccionado y estar debidamente motivado (52).

El metronidazol

Esta droga fue introducida al mercado hace tiempo como tricomonocida y antiambiano.

El metronidazol actúa supuestamente de manera similar a la del disulfiram, inhibiendo la actividad de la enzima aldehído-deshidrogenasa (15).

Clinicamente se han reportado "reacciones tipo disulfiram" y una reducción del deseo de beber en algunos pacientes que reciben metronidazol (37).

El etanol y los psicofármacos

Los ansiolíticos: Las diferentes benzodiazepinas tienen una farmacología similar pero interactúan de manera diferente con el alcohol.

En forma parenteral, el diazepam muestra una acción sinérgica con el etanol, mientras que el clordiazepóxido tiene acción antagónica inicial. Ahora bien, cuando ambos benzodiazepínicos se utilizan por tiempo prolongado, se presenta una acción sinérgica con el alcohol (11).

Por lo tanto, cuando se requiera sedar rápidamente a un paciente, es recomendable utilizar el clordiazepóxido por vía parenteral y por corto tiempo, ya que la aplicación del diazepam inhibe el reflejo nauseoso en el hombre (17), con el consecuente riesgo de broncoaspiración en el paciente alcoholizado que presenta vómito.

Por otra parte, el alcohol, unido a medicamentos del tipo de los tranquilizantes menores, causa en el paciente una dependencia cruzada. No solamente provoca síntomas de abstinencia semejantes cuando se administra durante largo tiempo, sino que la administración de uno alivia los síntomas de abstinencia causados por el otro. Esta interacción de dependencia cruzada ofrece la ventaja de poder tratar los síntomas de abstinencia del alcohol con ansiolíticos (43). La ventaja de usar benzodiazepínicos, especialmente el clordiazepóxido, en el síndrome de abstinencia alcohólica, es la baja frecuencia con la que se presenta dependencia física con este tipo de medicamentos. Por otra parte, los tranquilizantes mayores o neurolépticos, tampoco ocasionan una tolerancia o habituación de importancia clínica, pero sí pueden inducir un síndrome de disquinesia temprana o tardía.

Linnoila y cols. (32) hacen especial hincapié en el tipo de bebida alcohólica, lo que es un factor importante en la interacción del alcohol con el diazepam. Así, por ejemplo, el vino blanco, la cerveza y el whisky aceleran la absorción del diazepam, alcanzándose más rápidamente un nivel plasmático óptimo de la droga.

Antidepresivos

Aquellos antidepresivos con una potente respuesta anticolinérgica, como la amitriptilina, la doxepina y otros, presentan una interacción potencializadora de la acción sedante y depresora del alcohol (47).

También los antidepresivos tricíclicos como la nortriptilina, que inhibe en forma predominante la recaptación de la noradrenalina a nivel del espacio sináptico, si se toma por largo tiempo, puede inhibir los efectos del alcohol (45), aunque al ser combinado el alcohol con dosis menores de antidepresivos tricíclicos, se produce un efecto aditivo que puede hacer que disminuya la destreza del sujeto para conducir vehículos.

La ingestión de grandes cantidades de bebidas alcohólicas por un individuo que esté bajo tratamiento con antidepresivos tricíclicos, disminuye la excreción hepática de éstos y aumenta la posibilidad de una concentración plasmática tóxica de antidepresivos en los diferentes tejidos del organismo (50).

En cuanto a los inhibidores de la monoamino-oxidasa (MAO), sabemos que su efecto más severo es la crisis hipertensiva que se presenta al combinarse con alcohol, especialmente con vino tipo *chianti*, que contiene altas cantidades de tiramina, que es una amina presora. Los pacientes que reciben terapia medicamentosa con una droga inhibidora de la MAO, como la fenelcina, la tranilcipromina o la isocarboxácida, sufren una disminución importante de la enzima MAO, que es la responsable de oxidar rápidamente las diferentes aminas presoras que provienen de la ingestión de alcohol, así como de diferentes alimentos.

El alcohol por sí mismo también puede liberar aminas biogénicas y causar efectos similares (46). El alcohol aumenta la síntesis y la liberación de las catecolaminas centrales, lo cual explica el efecto sedativo potencializador del alcohol cuando es utilizado con los inhibidores de la MAO (8). Los inhibidores de la MAO inhiben la deshidrogenasa alcohólica, disminuyendo la metabolización del alcohol y, por lo tanto, prolongan el tiempo durante el cual permanece el alcohol en el cuerpo y, por consiguiente, el tiempo de intoxicación (19).

Neurolépticos

Aquellos neurolépticos que tienen potente acción anticolinérgica, también a dosis menores tienen una interacción sinérgica con el alcohol.

Frecuentemente, las dosis moderadas de etanol producen síntomas extrapiramidales en los pacientes con esquizofrenia, cuando se encuentran bajo tratamiento con agentes antipsicóticos (9, 34). Además, los neurolépticos, especialmente la clorpromazina, que es el prototipo de los neurolépticos y el más usado, inhibe la deshidrogenasa alcohólica, que es la enzima responsable de metabolizar el alcohol, por lo cual el paciente permanecerá más tiempo bajo los efectos tóxicos del alcohol (28, 32); además potencia su acción depresora (2).

Carbonato de litio

La combinación de carbonato de litio con etanol tiene algunas facetas interesantes. Parece estar confirmado

que el litio disminuye en forma considerable la fase euforizante del alcohol (23) e inhibe los efectos adversos que pueden tener las bajas cantidades de alcohol en la actuación de la persona. El litio también antagoniza los efectos euforizantes de estimulantes como las anfetaminas (48).

Sedantes e hipnóticos

Las pequeñas dosis de barbitúricos y de hipnóticos benzodiazepínicos, como el nitrazepam y flurazepam, tienen una acción aditiva con pequeñas cantidades de alcohol. Esta interacción con el alcohol puede durar hasta la mañana siguiente (41).

Anticonvulsivantes

Los alcohólicos pueden presentar estados convulsivos durante la etapa de supresión alcohólica, por lo que es común que se prescriban anticonvulsivantes durante esta fase. Las convulsiones que puedan presentarse durante la fase de supresión son más frecuentes cuando el alcohólico ha abusado de bebidas que tienen una alta graduación (38).

Hasta ahora no se ha estudiado en forma sistemática la interacción etanol-anticonvulsivantes en epilépticos que reciban dosis de apoyo de anticonvulsivos.

Antihipertensivos

Al igual que las benzodiazepinas, el propanolol a dosis bajas tiene una interacción sinérgica al combinarlo con el etanol (1).

Los alcaloides de la rauwolfia y sus derivados influyen directamente sobre la actividad psicomotora del individuo, pero todavía se desconocen sus efectos cuando se combinan con alcohol.

Glicerina y nitratos orgánicos

Este tipo de drogas se emplean en el tratamiento de pacientes con angina de pecho, y pueden tener una peligrosa interacción farmacodinámica al combinarse con alcohol.

Los nitratos orgánicos dilatan predominantemente los vasos sanguíneos musculares, mientras que el alcohol dilata los vasos cutáneos. La combinación de ambos efectos puede hacer descender notablemente la presión arterial, lo cual pone en peligro la vida del individuo si se produce una descompensación cardiovascular (3).

Antihistamínicos

La difenilhidramina, que es un antihistamínico conocido por su potente acción anticolinérgica, tiene una acción aditiva cuando se combina con alcohol.

Hipoglucemiantes orales

La asociación del etanol con las sulfonilureas aumenta el riesgo de contraer una hipoglucemia.

Cuando un paciente diabético utiliza biguanidas e ingiere bebidas alcohólicas en grandes cantidades, corre el riesgo de contraer una lactoacidosis (39).

Antipiréticos / analgésicos

El consumo constante de bebidas alcohólicas produce una irritación gástrica, y el uso concomitante de ácido acetilsalicílico (aspirina) aumenta el riesgo de contraer una severa gastritis con o sin sangrado gastrointestinal (10). Los efectos del etanol sobre el sistema nervioso central no se modifican con dosis bajas de ácido acetilsalicílico o indometacina.

En cuanto al acetaminofeno, un antipirético y analgésico muy empleado, se ha postulado que la inducción de enzimas por la ingestión prolongada de alcohol, provoca un incremento en la formación de metabolitos hepatotóxicos del acetaminofeno, cuando se administran sobredosis (12).

Antibióticos

Está por confirmarse la posibilidad de que el etanol disminuya la biodisponibilidad de la penicilina por vía oral cuando se ingieren simultáneamente.

Algunos autores han demostrado que con ciertos antibióticos disminuyen las concentraciones sanguíneas en los pacientes que consumen crónicamente abundantes bebidas alcohólicas (44). Se postula que debido al daño producido a la mucosa gástrica por la ingestión constante de etanol, la absorción del antibiótico es menor y, por lo tanto, se reduce la biodisponibilidad de la droga.

Acido ascórbico (vitamina C)

Se ha postulado que puede aumentar la actividad de la enzima alcohol-deshidrogenasa si aumenta la saturación del ácido ascórbico.

Desde el punto de vista clínico se observa que aumenta la depuración del alcohol etílico cuando se administra ácido ascórbico (1/g/día durante 2 semanas) (29).

Antagonistas del etanol

Los estimulantes, como el clorhidrato de metilfenidato, la cafeína y la nicotina, no solamente presentan cierto antagonismo a la acción depresiva del alcohol, sino que también tienen un efecto sinérgico al potenciar pequeñas dosis de alcohol (26).

La naloxona bloquea el efecto "excitatorio" inicial del alcohol por su influencia sobre ciertas áreas hipotálamicas (33).

La combinación de etanol y anfetaminas hace que se antagonice mutuamente. El efecto de cada uno es menor cuando se ingieren conjuntamente, excepto durante la fase temprana de intoxicación etílica (42).

En general, puede afirmarse que la interacción entre los psicoestimulantes y el alcohol depende fundamentalmente de la concentración de alcohol en la sangre y de la dosis de la droga.

Los anticonceptivos orales y el alcohol

Se ha comprobado que las mujeres que están bajo tratamiento con anovulatorios orales, muestran lentificación de la metabolización del alcohol, en comparación con las

mujeres que ingieren bebidas alcohólicas pero que no están recibiendo anticonceptivos (18).

Esta diferencia en la metabolización del alcohol no varía con el ciclo menstrual de acuerdo con las determinaciones premenstruales e intermenstruales.

Debido a que los anticonceptivos orales disminuyen la metabolización del alcohol, las mujeres que toman anovulatorios permanecen intoxicadas por el alcohol durante más tiempo que aquellas que no los toman. Este hecho puede explicarse por la posible influencia de los estrógenos u otras hormonas en la inhibición de la dehidrogenasa alcohólica (16).

Conclusiones

La interacción farmacocinética y farmacodinámica de una determinada droga con el alcohol depende, en cierta forma, del periodo de exposición al alcohol, de la canti-

dad del mismo y de las condiciones fisiológicas del funcionamiento corporal. Sin duda alguna, los efectos de interacción más severos se presentan cuando existe el antecedente de una ingestión severa y crónica, asociado con un daño hepático permanente. Este daño hepático repercute, indudablemente, en el metabolismo de muchas drogas y del alcohol mismo.

La recomendación del médico al paciente de que "no tome" sigue siendo válida y, sobre todo, cuando se recetan medicamentos de cualquier índole.

Por otra parte, es necesario que el médico conozca bien las interacciones alcohol-droga para evitar inducir efectos iatrogénicos en aquellos pacientes que tienen la costumbre de consumir bebidas alcohólicas con cierta frecuencia. También deberá advertirle a sus pacientes el riesgo que se presenta cuando la prescripción medicamentosa se asocia con alcohol. En el campo de la interacción alcohol-droga todavía hay muchos aspectos que no están bien determinados.

REFERENCIAS

1. AALKANA R L, PARKER F S: Reversal of ethanol intoxication in humans: An assessment of the efficacy of propranolol. *Psychopharmacology* 51:29-37, 1976.
2. BERGER H S: Chlorpromazine and ethanol combination: Effects on respiration, random motor activity and conditioned avoidance escape in mice. *J Stud Alcohol* 30:862-869, 1969.
3. BLOCK L H, LAMY P P: Therapeutic incompatibilities of legend drugs with o-t-c drugs. *J Am Pharm Assoc N S* 8:66-68, 82-84, 1968.
4. CARANASOS G J, STEWART R B, CLUFF LE: Drug-induced illness leading to hospitalización. *JAMA* 228:713-717, 1974.
5. CEDERBAUM A I, DICKER E: Factors contributing to the adaptive increase in ethanol metabolism due to chronic consumption of ethanol. *Alcoholism* 1:27-31, 1977.
6. CHUNG H, BROWN D R: Mechanism of the effect of acute ethanol on hexobarbital metabolism. *Biochemical Pharmacology* 25:1613-1616, 1976.
7. COOKE AR: Ethanol gastric function. *Gastroenterology* 62:501-502, 1972.
8. COTT J M, OGREN S O: Antidepressant drugs and ethanol: Behavioral and pharmacokinetic interaction in mice. *J Neural Transm* 48:223-240, 1980.
9. CURRY S H: Homergic interactions, isobols and drug concentrations in blood. En: Grahame-Smith (Ed). *Drug Interactions*. MacMillan, Londres. pp. 88-99, 1977.
10. DAVENPORT H V: Gastric mucosal hemorrhage in drugs: Effects of acid, aspirin, and alcohol. *Gastroenterology* 56:439-449, 1969.
11. DUNDEE J W, HOWARD A J: Alcohol and the benzodiazepines: the interaction between intravenous ethanol and chlordiazepoxide and diazepam. *Quarterly Journal of Studies on Alcohol* 32:960-968, 1971.
12. EMLY D J, FRASER B N: Hepatotoxicity of paracetamol enhanced by ingestion of alcohol. *S Afr Med J* 51:208, 1977.
13. FINCH J E, KENDALL M M: An assessment of gastric emptying by breathalyzer. *Brit Journal of Clinical Pharmacology* 1:233-237, 1974.
14. GERREIN J R, ROSENBERG C M: Disulfiram maintenance in outpatient treatment of alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* 28:798-807, 1973.
15. GUPTA N K, y cols.: Effect of metronizole on liver alcohol dehydrogenase. *Biochem Pharmacol* 19:2805, 1970.
16. HATCHER R, JONES B M: Inhibition of alcohol dehydrogenase with estrogen. *Alc Tech Rep* 6:39-41, 1977.
17. HEALY S L, VICKERS D M: Laryngeal competence under diazepam sedation. *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 64:85-86, 1971.
18. HEINZE G: El alcohol y su interacción con otras drogas. *Psiquiatría* 10(2), 1980.
19. JARVICK M E: Drugs used in treatment of psychiatric disorders. Goodman L S, Gilman (Eds). En: *The Pharmacological Basis of Therapeutic*. MacMillan, Nueva York, 1983.
20. JICK H: Drugs-remarkably nontoxic. *N Engl J Med* 291:824-828, 1974.
21. JONES B M, JONES M K: Oral contraceptives and ethanol metabolism. *Alcoholism Technical Reports of Oklahoma City* 5:28-32, 1976.
22. JOOS W, MOERL M: Alcoholinduzierte Organischäden. *Fortsch Med* 102:49-52, 1984.
23. JUDD LL, HUBBARD R B: Lithium carbonate and ethanol induce "highs" in normal subjects. *Arch of Gen Psychiatry* 34:463-467, 1977.
24. KATER R M H y cols: *Am J Med Sci* 258:35, 1969.
25. KISSIN B, BEGLEITER H: The Biology of alcoholism. *Physiology and Behavior*, 2. Plenum, Nueva York, 1972.
26. KISSEN B, BEGLEITER H: The biology of alcoholism. 3, New York Press, 1974.
27. KITTO W: Antibiotics and ingestion of alcohol. *Journal of the American Medical Association* 193:411, 1965.

28. KLOTZ V, ANTTILA V S: Cimetidine/diazepam interaction. *Lancet* 2:699, 1979.
29. KRASNER N y cols.: Ascorbic-acid saturation and ethanol metabolism. *Lancet* 2:293, 1974.
30. LAISI U, HIMBERG J J: Effect of alcoholic beverages on the absorption of diazepam. *European Journal of Clinical Pharmacology* 39:646-649, 1979.
31. LIN Y J, WEIDLER D J, GARG D C, y cols.: Effects of solid food on blood levels of alcohol in man. *Res Commun Chem Phath* 13:713-722, Nueva York, 1976.
32. LINNOILA M, MATTILA M J: Drug interactions with alcohol. *Drugs* 18:299-311, 1979.
33. LORENS S A, SAINATI S M: Naloxone blocks, the excitatory effects of ethanol and chlordiazepoxide on lateral hypothalamic self-stimulation behavior. *Life Science* 23:1259-1364, 1978.
34. LUTZ E G: Neuroleptic-induced akathisia and dystonia triggered by alcohol. *J American Med Assoc* 236:2422-2423, 1976.
35. MEZEY J: Ethanol metabolism and ethanol drug interactions. *Biochemical Pharmacology* 25:345-354, 1976.
36. MISRA P S: *Am J Med* 51:346, 1971.
37. PENICKE S B y cols.: Metronidazol in the treatment of alcoholism. *Am J Psychiat* 125:1063, 1969.
38. PHILLIPP M: Seyfeddinipur Epileptische Anfällen bein Delirium Tremens. *Nervnarzt* 47:192-197, 1976.
39. PIROLA R C: *Drug Metabolism and Alcohol*. University Park Press, Baltimore, 1978.
40. RUBIN E y cols.: *Am J Med* 49:801, 1970.
41. SAARIO I, LINNOILA M: Interaction of drugs with alcohol on human psychomotor skills related to driving: Effect of sleep deprivation of two weeks treatment with hypnotics. *Journal of Clinical Pharmacology* 15:52-59, 1975.
42. SEEVERS M J: Amphetamine and alcohol. *Journal of the American Medical Association* 184:843, 1963.
43. SEIXAS F A: (Ed). *Treatment of the Alcohol Withdrawal Syndrome*. National Council on Alcoholism. Nueva York, 1971.
44. SELLMAN R, PEKKARINEN A: Reduced concentrations of plasma diazepam in chronic alcoholic patients following an oral administration of diazepam. *Acta Pharmacologica et Toxicologica* 36:25-32, 1975.
45. SEPPALA T, LILJEQUIST R: Correlations between serum ami and nortriptyline concentration and psychomotor performance. *Acta Pharmacologica et Toxicologica* 41:472-480, 1977.
46. TACKER M, CREAVIN P J: Alterations in tyramine metabolism by ethanol. *Biochem Pharmacol* 19:604-607, 1970.
47. THEOBALD W, STENGER E G: Reciprocal potentiation between alcohol and psychotropic drugs. *Arzneim Forsch* 12:531-533, 1972.
48. VAN KAMMEN D P, MURPHY D L: Attenuation of euphoriant and activating effects of d —and 1— amphetamine by lithium carbonate treatment. *Psychopharmacology* 44:215-224, 1975.
49. WAGNER K, WAGNER H J: *Sucht und Missbrauch* F Laubental (Ed). Alemania, 409, 1964.
50. WELLER R, PRESKORN H S: Psychotropic drugs and alcohol: Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions. *Psychosomatics* 25(4):301-309, 1984.
51. WILLIAMS R J: Etiology of Alcoholism: Working hypothesis involving interplay of hereditary and environmental factors. *Quart J Stud Alcohol* 7:567, 1947.
52. WHYTE C R, O'BRIEN P M J: Disulfiram implant: A controlled trial. *Brit Journal of Psychiatry* 124:42-44, 1974.