

FARMACOLOGÍA Y TOXICOLOGÍA DEL ALCOHOL ETÍLICO, O ETANOL.

PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY OF ETHYL ALCOHOL OR ETHANOL.

Alfonso Velasco Martín.
Académico de Número.

Comunicación presentada el 27 de Febrero de 2014.

An Real Acad Med Cir Vall 2014; 51:242-248

RESUMEN

El alcohol etílico es un producto obtenido de la fermentación anaeróbica de los hidratos de carbono. Las bebidas fermentadas tienen una riqueza en alcohol etílico del 4 al 20% v/v y pueden considerarse como alimentos. Las bebidas destiladas tienen una riqueza muy superior a partir del 40% v/v y se consideran como medicinas o drogas de abuso. El alcohol etílico es un fármaco depresor no selectivo del Sistema Nervioso Central, produce pseudoexcitación por inhibición de inhibiciones a dosis bajas, dosis más elevadas producen incoordinación, depresión e hipotermia. El alcohol etílico es vasodilatador. A dosis bajas incrementa las lipoproteínas de alta densidad es antiaterogénico y antiagregante plaquetario; el alcohol etílico aumenta la libido, pero disminuye la potencia sexual; produce dependencia física y dependencia psicológica. El síndrome de abstinencia aguda al etanol es el *delirium tremens*. El alcohol etílico atraviesa la barrera placentaria e ingerido durante el embarazo puede provocar el síndrome alcohólico fetal. El alcohol etílico a dosis elevadas es hepatotóxico. La intoxicación etílica crónica cursa con alteraciones digestivas, deficiencias vitamínicas, pancreatitis, cardiomiopatía, polineuritis, psicosis tóxica, síndrome de Korsakoff, y encefalopatía de Wernicke. El alcohol etílico se absorbe por vía oral, es muy difusible, se metaboliza fundamentalmente por oxidación en más de un 90% y mínimas cantidades se eliminan por vía urinaria y respiratoria.

Palabras clave. Etanol, Farmacocinética, Farmacodinamia, Toxicología, Drogodependencia, Delirium tremens, Valor Nutricional.

ABSTRACT

Ethyl alcohol is a product obtained from the anaerobic fermentation of carbohydrates. Fermented beverages have richness in ethyl alcohol from 4 to 20% v/v and can be considered food. The spirits have a far greater wealth from 40% v/v and are considered as medicines or drugs of abuse. Ethyl alcohol is a depressant drug non-selective of the Central nervous system, it produces pseudoexcitation by inhibition of inhibitions at low doses, and higher doses pro-

duce incoordinación, depresión, and hypothermia. Ethyl alcohol is a vasodilator. Low-dose increases lipoproteins of high density is antiatherogenic and antiplatelet platelet; ethyl alcohol increases the libido, but decreases sexual potency; It produces psychological dependence and physical dependence. The syndrome of acute ethanol withdrawal is delirium tremens. Ethyl alcohol crosses the placental barrier and ingested during pregnancy can result in fetal alcohol syndrome. Ethyl alcohol at high doses is hepatotoxic. The chronic alcohol poisoning presents with digestive disorders, vitamin deficiencies, pancreatitis, cardiomyopathy, polyneuritis, toxic psychoses, Korsakoff syndrome, Wernicke's encephalopathy. Ethyl alcohol is absorbed orally, is very diffusible, is mainly metabolized by oxidation by more than 90% and minimum amounts are eliminated through the urinary and respiratory.

Key words. Ethanol, pharmacokinetics, pharmacodynamics, toxicology, drug dependence, Delirium tremens, or nutritional value.

Origen y Química.- El alcohol etílico o etanol es un líquido claro, incoloro, muy móvil, inflamable, de olor característico, muy hidrosoluble, hierve a 78 °C.

Se obtiene a través de la fermentación anaerobia de los hidratos de carbono. El alcohol etílico es el constituyente fundamental de las bebidas alcohólicas que se clasifican en fermentadas con un contenido alcohólico entre el 4 y el 20 por ciento v/v como el vino, la sidra y la cerveza y destiladas con un contenido alcohólico más elevado (43% v/v o más) como el ron, coñac, etc.

Farmacocinética.- Después de consumir el alcohol la absorción tiene lugar sobre todo en el intestino delgado, pero el vaciamiento del estómago y el ritmo de absorción intestinal dependen de varios factores. El ritmo de absorción se acelera proporcionalmente al aumento de la concentración alcohol ingerido, hasta un máximo del 40%, a partir del cual aparece un retardo en el vaciamiento gástrico con la consecuente lentificación de la absorción, efecto que también aparece en la ingestión de alcohol acompañado de alimentos.

Una vez absorbido se distribuye por todo el organismo siendo máxima la concentración en tejidos ricos en lípidos, sufre un metabolismo hepático y solo el 2% es eliminado sin biotransformarse por la orina y por los pulmones. La excreción pulmonar del etanol como mecanismo de eliminación tiene escaso interés. Pero desde el punto de vista analítico y judicial es de gran importancia, pues los métodos de análisis incruento se basan en la determinación del etanol presente en el aire espirado. Se ha calculado que el etanol presente en 2000 ml de aire espirado equivale al que hay en 1 ml de sangre arterial.

El etanol se metaboliza por oxidación no microsómica en el citosol y por vía microsómica. La enzima alcohol deshidrogenasa transforma el etanol en acetaldehído y es inhibida por el 4-metilpirazol o fomepizol. La enzima acetaldehído deshidrogenasa transforma el acetaldehído en ácido acético que en forma de acetil CoA entra en

el ciclo de Krebs, sirve para la formación de cuerpos cetónicos, síntesis de colesterol y derivados (hormonas corticosuprarrenales y sexuales, vitamina D, ácidos biliares), síntesis de ácidos grasos y reacciones de conjugación de fármacos (N-acetilación de sulfonamidas, isoniacida, ácido p-aminosalicílico, etc). La acetaldéhidó deshidrogenasa es inhibida por el disulfiram, el dietilditiocarbamato, la carbimida cálcica citrada, el metronidazol, los nitrofuranos, las sulfonilureas y algunas cefalosporinas. La cinética de desaparición plasmática del etanol es de orden cero y es de 8 a 12 ml por hora.

Se ha sugerido que dosis elevadas de fructosa aumentan el catabolismo del alcohol.

Las concentraciones sanguíneas de alcohol logradas en situaciones usuales de la vida social, oscilan entre 50 y 75 mg por 100 ml de sangre. Con esta concentración el estado subjetivo suele ser de tranquilidad agradable y un ligero grado de sedación. Suelen aparecer signos de borrachera por concentraciones de 100 a 200 mg por 100 ml y se observan intoxicaciones intensas con niveles superiores a 200 mg por 100 ml.; con concentraciones de 400 mg por 100 mililitros se produce estupor, coma o ambos; y las concentraciones superiores a 500 mg por 100 ml. de sangre suelen causar la muerte.

Farmacodinamia: Mecanismo de acción y de acciones farmacológicas del etanol.- El etanol es un fármaco depresor no selectivo del Sistema Nervioso Central, prácticamente se comporta como un anestésico general inhalatorio, produce el fenómeno de la parálisis descendente de acuerdo con la ley de Hughlings-Jackson, como es una sustancia mucho más hidrosoluble que los anestésicos inhalatorios, el periodo de inducción de la narcosis se prolonga mucho y el periodo quirúrgico propiamente dicho prácticamente coincide con la fase de parálisis respiratoria, por ello el etanol no se ha utilizado como fármaco anestésico.

El etanol es el fármaco estabilizador de membrana, disolviéndose en un componente lipoideo, inhibe el transporte activo de sodio, potasio, aminoácidos, catecolaminas, etc.; además disminuye la actividad ATP-asa de membrana sodio-potasio dependiente, disminuye la utilización de ATP y el consumo de oxígeno. Al igual que otros depresores no selectivos del Sistema Nervioso Central como barbitúricos y la fenitoína, el etanol potencia los efectos inhibitorios del ácido gamma aminobutírico (GABA) en el Sistema Nervioso Central e inhibe al receptor NMDA de aspartato-glutamato y reduce por lo tanto la actividad glutamatérgica, las interacciones con otros neurotransmisores como serotonina, catecolaminas y péptidos están menos estudiadas.

En cuanto a las acciones farmacológicas, el etanol produce un fenómeno de inhibición de inhibiciones con euforia, elevación del tono vital, mejoría superficial de la asociación de ideas, disminución del autocontrol y de la autocrítica, reducción de la visión, incoordinación muscular y alteraciones de los reflejos, disminución de la sen-

sación de fatiga, disminución del umbral convulsivo. Potenciación de fármacos depresores centrales, cierto efecto hipnótico y analgésico, dosis más altas producen depresión del Sistema Nervioso Central que pueden llegar al coma y depresión respiratoria.

El efecto euforizante del alcohol etílico se conoce desde la antigüedad más remota. En un poema del ciclo homérico: “*La Cipriada*”, aparecen estos versos << *Los dioses. ¡Oh Menelao; inventaron el óptimo vino para que desvaneciese las inquietudes de los mortales*>>. Horacio escribió:... << *¡Que maravillas no hará el vino; Ratifica los secretos y confirma nuestras esperanzas; empuja al cobarde a pelea; alivia de cuidados de ánimo afligido; enseña las artes. ¡A quién no ha hecho elocuente un alegre vaso de vino; ¡Quien no se ha sentido libre de la opresión que la pobreza implica*>>

En cuanto al aparato cardiovascular, el etanol es un fármaco vasodilatador por favorecer la liberación de histamina, aunque este efecto ocurre con dosis altas y por vía parenteral. La disminución del dolor anginoso se debe más a su efecto euforizante y analgésico que a su efecto vasodilatador coronario, a dosis altas es un depresor cardíaco. El etanol produce vasodilatación cutánea, lo que puede favorecer la termólisis y la disminución de la temperatura corporal, a dosis bajas o moderadas el alcohol etílico es antiagregante plaquetario, reduce la concentración plasmática de lipoproteínas de baja densidad (LDL) e incrementa la concentración plasmática de lipoproteínas de densidad elevada (HDL), es pues antiaterogénico, a concentraciones superiores, sin embargo, es aterogénico y empeora la hipertensión arterial actuando sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

El etanol estimula la secreción clorhidropéptica, aunque a concentraciones elevadas durante mucho tiempo produce atrofia de las células secretoras.

En el hígado el etanol incrementa la relación NADH/NAD inhibiendo la gluconeogénesis con hipoglucemia y esteatosis.

El etanol inhibe la liberación de hormona antidiurética (ADH) y de oxitocina actuando sobre el hipotálamo, el alcohol etílico incrementa la liberación de beta endorfina actuando sobre la hipófisis anterior y a dosis elevadas aumenta la secreción de catecolaminas y de hormonas de la corteza suprarrenal.

Sobre la sexualidad el etanol incrementa el libido, pero disminuye la potencia sexual (la referencia clásica es *Macbeth* de Shakespeare, acto II, escena 3ª) provocando importantes disfunciones sexuales que explican la patogenia del delirio de celos o paranoia celotípica de los varones alcohólicos, que maltratan a su cónyuge e incluso pueden matarle. En varios relatos de “*Cuentos del Lunes*” de Alphonse Daudet se describen los malos tratos que dan los obreros parisinos a sus esposas cuando se emborrachan los fines de semana. Por otra parte es espasmolítico uterino porque inhibe la liberación hipotalámica de oxitocina. El etanol interfiere con la secreción de hormona luteinizante (LH) reduciendo la concentración sérica de testosterona, además

inhibe la hidroxilación de la testosterona en los testículos porque se acumula NADH en ellos por la actividad de la alcohol deshidrogenasa.

El etanol posee importantes efectos locales: es antiséptico en especial la concentración del 70 por ciento v/v, refrigerante, rubefaciente, astringente, expectorante, y anestésico local irreversible o neurolítico.

Toxicidad.- Las cantidades moderadas de alcohol producen efectos bien conocidos: reducción de la normal inhibición que se suele ejercer sobre la conducta y el lenguaje, euforia, sentimiento de confianza en sí mismo y hacia los demás, disminución de la sensación de fatiga. Son estos efectos, en un grado más o menos variable, los que hacen que el alcohol sea un elemento apetecible y aceptado dentro de la sociedad. Fácilmente se pasa de la incoordinación muscular y del lenguaje, a la reducción de la ideación y capacidad mental. Al aumentar el grado de intoxicación puede desarrollarse un tipo de conducta incontrolada cuyas manifestaciones pueden no ser previsibles aunque a veces depende de la personalidad individual. Aunque los síntomas y signos de la intoxicación aguda son bien conocidos y se descubren fácilmente; reacción de soledad, compasión de sí mismo, o de confidencia, frente a reacciones violentas o depresivas con la aparición de disartria, ataxia, y labilidad emocional. No existe una correlación simple entre el volumen de alcohol, consumido y la capacidad del individuo para llevar a cabo con buen resultado tareas de tipo intelectual y manejo de vehículos. De hecho, algunos individuos trabajan mejor, en cuanto a percepción y tareas psicomotoras, con dosis ligeras o moderadas de alcohol. Esta paradoja se logra porque dosis pequeñas o moderadas de alcohol pueden actuar de una manera similar a la de un tranquilizante menor, o sea, disminuyendo la ansiedad que puede afectar a la destreza y el logro del trabajo.

La integración y la valoración de la información sensorial, más bien que el trastorno del propio ingreso sensorial, son las más gravemente comprometidas durante la borrachera. La capacidad del individuo para iniciar o conservar una atención sostenida al estímulo y juzgar las cualidades del mismo suele estar netamente disminuida después de una ingesta moderada de alcohol. En tales condiciones, los individuos tienden a subestimar la velocidad y la distancia de los objetos. Los trastornos de la conducta asociados a la intoxicación aguda también dependen de factores relacionados con el ambiente.

En un grado mayor de intoxicación predomina la depresión generalizada del Sistema Nervioso Central, con estupor, sueño que puede llegar al coma parálisis respiratoria.

Una bellísima y humorística descripción de la intoxicación etílica aguda se encuentra en el capítulo XXIV de la novela "*David Copperfield*" de Charles Dickens titulado *Mi primera disipación*.

La intoxicación etílica aguda cursa con las siguientes fases: pseudoexcitación por desinhibición, hipnosis, narcosis y parálisis respiratoria. Se trata manteniendo la respiración, la presión arterial, la glucemia, y la temperatura corporal hasta que el etanol se elimine completamente del organismo. La piridoxina intravenosa antagoniza parcialmente los efectos neurológicos del etanol, este efecto es más evidente en un derivado suyo el pidolato de piridoxina o metadoxina con el que se han realizado varios ensayos clínicos controlados en el alcoholismo agudo y crónico. Conviene vigilar la hipoglucemia que puede presentarse en la intoxicación etílica aguda.

La intoxicación etílica crónica es un caso particular de la dependencia de hipnóticos. Cursa con alteraciones digestivas, trastornos nutritivos por carencias vitamínicas y proteicas, alteraciones hepáticas, hipomagnesemia, alteraciones neurológicas (polineuritis alcohólica, psicosis tóxica, delirio de celos, síndrome de Korsakoff, encefalopatía de Wernicke).

El *Delirium Tremens* alcohólico es el síndrome de abstinencia aguda del etanol y cursa con insomnio, temblor, sudación, anorexia, alucinaciones, y convulsiones. Se trata con diacepam, hemineurina, piridoxina, benzodiazepinas, clotiapina, y pentobarbital. El etanol es un importante fármaco teratógeno y puede provocar síndrome alcohólico fetal, caracterizado por microcefalia, anomalías faciales, y bajo cociente intelectual. El etanol potencia los fármacos depresores del Sistema Nervioso Central (benzodiazepinas, barbitúricos, hidrato de cloral, etc.).

El alcoholismo crónico ha sido descrito de forma magistral en la novela la “*Taberna*”, de Emilio Zola en la que también hay una magnífica descripción del *delirium tremens*. Edgar Allan Poe escribió su cuento *El gato negro* durante su primer ataque de *Delirium Tremens*. Recientemente se ha descrito la eficacia del acamprosato en el alcoholismo crónico.

El valor energético del etanol es de 7 calorías por gramo y puede cubrir aproximadamente hasta el 50% de las necesidades calóricas del metabolismo basal, pero no ocurre lo mismo en lo que refiere a la actividad muscular. En este sentido, en el etanol se puede considerar como un alimento y debe valorarse cuando se calculen las calorías de una ración alimenticia, pero por la acción tóxica del etanol y de sus metabolitos no pueden ingerirse más de 100 gramos por día. Además, las bebidas alcohólicas no compensan la deshidratación, por su importante acción diurética. La oxidación del etanol incrementa la relación NADH/NAD, por lo inhibe la glucogénesis, favorece la hipoglucemia, aumenta la síntesis de triglicéridos, disminuye la actividad del ciclo de Krebs e induce esteatosis. El alcohol etílico inhibe la eliminación renal del ácido úrico y puede desencadenar ataques de gota.

Interacciones.- El etanol potencia a los fármacos depresores del Sistema Nervioso Central (benzodiazepinas, barbitúricos, neurolépticos, hidrato de cloral, etc.), antihistamínicos H-1, antiépilépticos, etc.

En administración crónica el etanol es un fármaco inductor enzimático y modifica el metabolismo de la fenitoína, isoniacida, anticoagulantes dicumarínicos, paracetamol, paraquat, hidrocarburos halogenados, etc. El metabolismo del etanol es interferido por disulfiram, nitrofuranos, sulfonilureas, carbimida cálcica citratada, dimetilformamida, paraldehído, dietilditiocarbamato, atebrina, tolazolina, cloranfenicol, procarbamina, etc.

El etanol intensifica, los efectos tóxicos de: etionamida, guanetidina, nitroglicerina, sulfonilureas, biguanidas, salicilatos, incrementa la hepatotoxicidad del metotrexato. Los inhibidores de monoamino oxidasa pueden producir crisis hipertensivas en aquellos sujetos que ingieren bebidas alcohólicas que contienen tiramina.

El etanol interfiere la oxidación del metanol y del etilenglicol y en este hecho se basa su utilización por la intoxicación aguda por estas sustancias.

El etanol interfiere con numerosas pruebas de laboratorio, tales como la actividad aldolasa, amilasa, creatinfosfoquinasa, transaminasas, gamma glutamiltranspeptidasa, fosfatasa alcalina, determinación plasmática de bilirrubina, colesterol, corticoides, triglicéridos, glucosa, lactato, ácido úrico y con la determinación urinaria de catecolaminas y ácido 6-hidroxiindolacético.

BIBLIOGRAFÍA

- Addolorato, G.: Metadoxine in the treatment of acute and chronic alcoholism: a review, *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, 16, 207-214, 2003.
- Clarren S.K., Smith D.W.: The fetal syndrome. *N Engl J Med* 298: 1063-1067, 1978.
- Goldstein D.B.: Absorption, distribution and elimination of ethanol. *Pharmacology of alcohol*, Oxford University Press, London, 1983.
- Israel I., Mardones J. (editores): *Biological Basis of Alcoholism*, Wiley Interscience, New York, 1971.
- Klaasen C.D., Watkins J.B. (Editores): Alcohol etílico (etanol, alcohol). En Casarett & Doull, *Manual de Toxicología*, 5ª Edición, pp. 739-744, McGraw-Hill/Interamericana, México DF, 2001.
- Lery N, Rouzioux J.M., Vedrine J.: Alcohol ethylique, En *Encyclopedie Medico-Chirurgicale. Intoxications*, 9: 16047 A 20, Flammarion, París, 1976.
- Naranjo C.A., Busto U.D.: Avances recientes en la Farmacoterapia del alcoholismo. *Información Terapéutica de la Seguridad Social* 8: 73-80, 1984.
- Schuller A.: *Alcohol y enfermedad*. Eudema, Madrid, 1991.
- Sherlock S.: Alcoholic liver disease. *Lancet* 345: 227-229, 1995.
- Soyka M.: *Acamprosate in relapse preventions of alcoholism*. Springer Verlag, Berlin, 1996.
- Tremoliers J. (Editor): *Alcohol and derivatives*. *International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics*, Section 20, Pergamon Press, Oxford, 1970.

- Velasco A.: El alcohol en la literature. *Anales de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid* 40: 241-247, 2002.
- Velasco A. García Roldán J.L., Mulas M^a.L. : Efecto agudo y crónico del etanol sobre la AT-Pasa y consumo de oxígeno asociado en cerebro a rata adulta y neonata- *Rev. Esp. Drogodep.* 14: 105-112, 1989.
- Velasco, A.: Alcohol etílico o etanol, en *Compendio de Toxicología*. Páginas 119-121. Editorial Lex Artis, Valladolid, 2014, ISBN 9788494097015
- Velázquez B.L. (Editor): *Coloquio sobre Alcohol y alcoholismo*. Departamento de Publicaciones de la Universidad Complutense, Madrid, 1969.
- Villanueva E.: *Estudio Toxicológico y médico-legal del alcohol etílico*. En Gisbert Calabuig, *Medicina Legal y Toxicología*, 6^a Edición, pp. 878-895, Masson, Barcelona, 2004.