

## Artículo Destacado

# Interacciones entre bebidas alcohólicas y fármacos. Riesgos de los fármacos en pacientes alcohólicos

Francesc Freixa i Sanfeliu

Médico Esp. Neurología y Psiquiatría. Comité Médico-Social de la Asociación Alcohólicos Rehabilitados. Hospital Clínico Barcelona  
Jefe de la Unidad de Drogodependencias del Instituto Catalán de la Salud. Generalitat de Catalunya. Barcelona (España)

Nota: este artículo fue publicado en la sección de Revisión de la *Revista Española de Drogodependencias*, volumen 20, número 4, de 1995.

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

### Resumen

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

### Palabras Clave

Alcohol, alcoholismo, consecuencias biometabólicas, psicofármacos, marcadores biológicos, neuroadaptación.

### Summary

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



### **Key Words**

Alcohol, alcoholism, biometabolic results, medicines, biological markers, neuroadaptation.

### **Résumé**

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

### **Mots Clé**

Alcool, alcoholisme, conséquences biométaboliques, médicaments, marqueurs biologiques, neuroadaptation.

## **I. INTRODUCCIÓN**

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

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

Es cierto que en aquellos años, en Valencia, el Dr. Emilio Bogani había desarrollado por una parte el abordaje clínico-terapéutico, y en Madrid el Dr. Joaquín Santodomingo evaluaba el impacto del uso de las bebidas alcohólicas en la salud pública de los ciudadanos del estado español —en la Dirección General de Sanidad (PANAP. Gracias a ello fue posible



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

## 2. CONCEPTO DE ENFERMEDAD ALCOHOLICA

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

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

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

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

En 1951, y en un segundo informe, la OMS decía: "Los alcohólicos son bebedores excesivos, en los cuales la dependencia del alcohol es tal que pueden presentar o un trastorno mental detectable o manifestaciones que afectan a la salud física y mental; sus relaciones con los otros y su comportamiento social y su economía, en principio, no se alteran significativamente pero en todo ello se presentan desórdenes que son los pródromos de los futuros trastornos de este género".

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

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

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

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

- Síntomas de abstinencia, historia de complicaciones médicas asociadas al alcohol, amnesias típicas enólicas (*black out*), embriagueces frecuentes.
- Incapacidad de parar la ingesta, consumo matutino precoz, consumir alcohol en situaciones impropias o inadecuadas (en las que habitualmente no se consumen bebidas alcohólicas).
- Detenciones (intervención policial y/o judicial), conflictos asociados a peleas,



conducción del automóvil, problemas laborales; todo después de la ingestión de bebidas alcohólicas.

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

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

El National Council on Alcoholism (NCA) norteamericano define alcoholismo en 1976 como "una dependencia progresiva y crónica y/o trastornos patológicos orgánicos, en su conjunto consecuencia directa o indirecta de la ingesta de bebidas alcohólicas". (Meyer, 1988).

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

1. Un consumo con características cada vez menos flexibles.
2. Una búsqueda significativa de la bebida.
3. Aumento de la tolerancia (factor bioquímico).
4. Síntomas repetidos de abstinencia (consecuencia del factor bioquímico).
5. Alivio al evitar la abstinencia ingiriendo bebidas alcohólicas (consecuencia del factor bioquímico).

6. Sentimiento subjetivo de una fuerza interna que hace inevitable beber.

7. Desaparición de todas las manifestaciones con la abstinencia persistente.

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

En 1977 la American Medical Association (AMA) lo define, aún, como "una enfermedad, que se caracteriza por un deterioro significativo, consecuencia directamente asociada a un consumo de alcohol repetido y excesivo". (AMA, 1977).

La gran inflexión en el mundo anglófono se produce en 1980, aceptando determinados puntos de vista de algunas publicaciones europeas y determinadas discusiones de los Comités Técnicos de la OMS anteriores casi en dos décadas al año citado. Al iniciarse el proceso de generación del DSM-III, Feighner y Spitzer dan a la cuestión un *giro copernicano*



para la psiquiatría convencional anglófona (no en España, puesto que algunos clínicos habían sostenido desde hacía años parte de los supuestos teóricos del “cambio”; esta posición era resultado de la observación práctica, contraria incluso para determinadas teorizaciones de la Europa continental y para algunas “escuelas” u orientaciones psicológicas). Los citados autores incluyen el alcoholismo -como es lógico y coherente, y como posteriormente el estudio prospectivo de Vaillant reconfirmará-, entre los trastornos asociados o vinculados a la utilización de sustancias tóxicas en la Europa continental denominadas “toxicomanígenas”, y no como una subcategoría de los trastornos de la personalidad.

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

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

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

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

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

Se presupone un modelo multifactorial de interacción genotípica-ambiental, que en el mundo anglófono se denominará “psicofarmacogenético”.



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

Goodwin en 1979, que había codirigido investigaciones sobre gemelos hacía unos años, defendía un modelo multifactorial genético y ambiental.

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

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

En 1983, Milam y Ketchman publican los resultados de sus investigaciones sobre las diversas polipologías genéticas del acetaldehído, resultado inexorable del metabolismo del alcohol etílico; y las particularidades genéticas de las iso-enzimas del aldehído deshidrogenasa (ALDH) en la catabolización del acetaldehído defienden estas diversidades como factor mo-

nocausal de la enfermedad alcohólica primaria, naturalmente si existe exposición previa.

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

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

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

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

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

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



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

- El déficit psico-estructural de una personalidad antisocial (?) o la "debilidad generalizada del ego" (en contradicción con el estudio prospectivo de Vaillant, 1983).
- La clase social del padre adoptivo.
- La edad en el momento de la adopción.
- Los hábitos familiares.

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

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

Sí se acepta, como sucede en la Europa continental, que determinados factores genéticos sólo se pondrán de manifiesto si existe una potente exposición y que ésta es indiferente a ser caucásico, asiático o iberoamericano, y que lo significativo es el constructo cultural para ex-

presar la conflictiva relación individuo-bebidas alcohólicas, que en su proceso evolutivo puede llegar a manifestarse como EAP o SDA, sin o con síntomas de enfermedades alcohólicas secundarias (EAS).

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

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

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

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

Ver artículo original completo en la web de la *Revista Española de Drogodependencias*:

[www.aesed.com/descargas/revistas/v20n4\\_1.pdf](http://www.aesed.com/descargas/revistas/v20n4_1.pdf)