



**UNIVERSIDAD DE JAÉN**

*Facultad de Ciencias de la Salud*

Trabajo Fin de Grado

# **“METABOLISMO DEL ETANOL EN HUMANOS”**

**ALUMNO: PABLO LÓPEZ PÉREZ**

**DEPARTAMENTO: CIENCIAS DE LA SALUD, GRADO FISIOTERAPIA**

**JUNIO, 2022**

# ÍNDICE

1. RESUMEN .....	1
1. ABSTRACT .....	2
2. INTRODUCCIÓN .....	3
2.1 ANTECEDENTES .....	3
3. OBJETIVOS .....	4
4. METODOLOGÍA.....	4
4.1 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA .....	4
4.2 ÁRBOL DE BÚSQUEDA .....	5
4.3 CRITERIO DE SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS .....	5
4.4 EVALUACIÓN CUALITATIVA DE LA METODOLOGÍA.....	6
5. METABOLISMO DEL ETANOL.....	6
5.1 DISTRIBUCIÓN DE ALCOHOL EN EL CUERPO .....	6
5.2 RUTAS DE ADMINISTRACIÓN Y ABSORCIÓN DEL ETANOL .....	8
5.3 VÍAS ENZIMÁTICAS PARA EL METABOLISMO DEL ETANOL .....	9
5.4 VELOCIDAD Y FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ELIMINACIÓN DEL ETANOL.....	12
5.5 DAÑOS EN NUESTRA SALUD DEBIDO AL CONSUMO DE ALCOHOL.....	13
5.5.1 Trastornos mentales.....	14
5.5.2 Trastornos neurológicos.....	15
5.5.3 Enfermedades del aparato digestivo .....	16
5.6 TERAPIAS FARMACOLÓGICAS ACTUALES PARA EL TUA.....	17
5.7 INTERACCIÓN DEL ETANOL CON OTRAS DROGAS.....	18
6. CONCLUSIÓN .....	19
ANEXOS .....	20
BIBLIOGRAFÍA.....	24

## 1. RESUMEN

En este trabajo vamos a realizar una revisión actualizada sobre el metabolismo del etanol en nuestro organismo. Las diferentes vías de absorción y administración que sigue, los sistemas enzimáticos que ayudan a su oxidación y como su consumo crónico puede afectar al hígado, produciendo el llamado hígado graso. El alcohol sufre su mayor absorción a nivel intestinal, se distribuye por el organismo, y acaba metabolizado casi en su totalidad. Por su parte, la mayor oxidación se produce en el hígado, veremos su proceso y los mecanismos que sigue el alcohol para su oxidación. También se estudiará el proceso y la velocidad de eliminación del etanol y sus metabolitos, y los diferentes factores que modifican la tasa de eliminación, como la edad, el sexo, los ritmos biológicos, el ejercicio, entre otros. A su vez, revisaremos las consecuencias que conlleva el trastorno por consumo de alcohol, como nos afecta al aparato digestivo y las enfermedades neurológicas que puede acarrear. Por último, veremos como se relaciona con algunas drogas y la capacidad de los fármacos para el tratamiento del consumo crónico de alcohol.

**Palabras clave:** alcohol, metabolismo, etanol.

## 1. ABSTRACT

In this work we are going to carry out an updated review on the metabolism of ethanol in our body. The different routes of absorption and administration that follows, the enzymatic systems that help its oxidation and how its chronic consumption can affect the liver, producing the so-called fatty liver. Alcohol undergoes its greatest absorption at the intestinal level, is distributed throughout the body, and ends up metabolized almost in its entirety. For its part, the greatest oxidation occurs in the liver, we will see its process and the mechanisms that alcohol follows for its oxidation. The process and speed of elimination of ethanol and its metabolites will also be studied, and the different factors that modify the elimination rate, such as age, sex, biological rhythms, exercise, among others. Finally, we will review the consequences of alcohol use disorder, such as affecting the digestive system and the neurological diseases it can cause. Finally, we will see how it is related to some drugs and the ability of drugs to treat chronic alcohol consumption.

**Key words:** alcohol, metabolism, ethanol.

## 2. INTRODUCCIÓN

### 2.1 ANTECEDENTES

El alcohol afecta el cerebro y la mayoría de los órganos y sistemas. Está asociado con muchos problemas de salud, incluidos los psiquiátricos, neurológicos, digestivos, cardiovasculares, endocrinos y metabólicos, las enfermedades perinatales, el cáncer, las infecciones y las lesiones intencionales y no intencionales. Aunque se ha planteado la hipótesis de la toxicidad directa del etanol y sus metabolitos, las deficiencias de nutrientes y la absorción de endotoxinas microbianas intestinales, sus mecanismos fisiopatológicos siguen siendo poco conocidos, los cuales están regulados por patrones de consumo y factores genéticos y ambientales. A nivel individual, es imposible predecir exactamente quién tendrá problemas y quién no. A nivel de la población, a menudo se observan relaciones dosis-respuesta lineales o exponenciales para muchos problemas, como varios tipos de cáncer, enfermedades hepáticas, lesiones y posiblemente conductas de riesgo, como las relaciones sexuales sin protección.<sup>1</sup>

Después de la ingestión, el alcohol carece del proceso digestivo y, por lo tanto, ingresa al torrente sanguíneo sin modificaciones. Alrededor del 20% se absorbe en el estómago y el 80% se absorbe en el intestino delgado. Hay factores que retrasan el vaciamiento gástrico, como beber alcohol con las comidas, reducen o retrasan la absorción, la concentración de alcohol en sangre (CAS) y los efectos agudos del alcohol. Sin embargo, beber café, tomar una ducha fría, vomitar o hacer ejercicio no lo reduce. Su distribución en los tejidos es proporcional a su contenido en agua, por lo que, para un mismo consumo, la concentración en los tejidos de las hembras es superior a la de los machos.<sup>1</sup>

En este trabajo en los siguientes apartados veremos cómo reacciona nuestro organismo a su consumo, ya sea habitual o casual, o incluso crónico con un trastorno por exceso. Veremos las diferentes vías y rutas de administración que puede realizar el etanol, para que nuestro sistema digestivo consiga hacer el proceso de absorción. También las diferentes vías enzimáticas que pueden llegar a seguir y los factores que influyen en su eliminación. Vamos a ver como la velocidad de eliminación de esta sustancia, cambia según por ejemplo entre hombres y mujeres o en bebedores crónicos.

### 3. OBJETIVOS

Los objetivos en los que nos vamos a basar en la siguiente revisión narrativa sobre el metabolismo del etanol en nuestro organismo son los siguientes:

- Conocer cómo se distribuye el etanol por nuestro cuerpo desde el momento que se ingiere, que normalmente es por vía oral.
- Estudiar el proceso de absorción y el metabolismo del etanol, así como su proceso de eliminación y los factores que influyen.
- Plantear cómo puede afectarnos el consumo de etanol de manera neurológica, los daños que puede producir al hígado y su interacción cuando se mezcla con otras drogas.

Aparte de conocer el metabolismo como tal y todo el camino que recorre el etanol, es importante saber que nos puede provocar su consumo, ya sea esporádico o en exceso. Cada vez se dan a conocer nuevos factores que influyen tanto en su eliminación, como en la manera en la que nos puede afectar.

Con estos objetivos buscaremos estar bien informados de todo su proceso, haciendo hincapié en aquellas vías enzimáticas que suele recorrer con más normalidad y en los sitios donde se produce el proceso de absorción.

### 4. METODOLOGÍA

#### 4.1 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Los estudios de interés obtenidos para esta revisión han sido buscados en la base de datos de pubmed y PEDro. Las palabras clave usadas para la búsqueda en las dos bases de datos han sido: “human metabolism” (metabolismo humano), “alcohol” (alcohol).

En la base de datos Pubmed se usaron las palabras “human metabolism”, “alcohol” junto con el operador booleano “and” obteniéndose un total de 218 resultados. Si buscamos revisiones nos encontramos con 52 resultados.

En la base de datos PEDro se empleó como método de búsqueda el término “human metabolism”, “alcohol” junto con el operador booleano “and” teniendo lugar un total de 7 resultados.

La búsqueda fue limitada a los últimos diez años para obtener unos resultados y unas conclusiones más recientes y evidentes.

#### 4.2 ÁRBOL DE BÚSQUEDA

Pubmed fue la primera base de datos consultada para llevar a cabo el estudio. En primer lugar se introduce el término “human metabolism”, “alcohol” junto al operador booleano “and” en el cajón de búsqueda que aparece y se pincha en el comando ‘search’ mostrándose posteriormente una serie de resultados. Una vez aquí a la izquierda de la página aparece un listado de filtros de los cuales seleccionamos: dentro de tipo de artículo elegimos la opción ‘review’, dentro de disponibilidad de texto pinchamos en ‘Full text’, en fecha de publicación elegimos ‘Ten years’, en la opción especies seleccionamos ‘Humans’ y en el tipo de idioma la opción elegida es ‘Spanish’. Automáticamente aparece la lista de resultados finales.

La otra base de datos empleada fue PEDro. En el cajón de búsqueda se introduce el término “human metabolism”, “alcohol” junto con el operador booleano “and”. En la parte inferior limitamos la búsqueda seleccionando que los documentos estén publicados desde 2012 hasta la actualidad, y en el apartado “method” seleccionamos que los artículos sean “systematical review”. Una vez introducidos todos los datos pinchamos en ‘search’ apareciendo los resultados finales a nuestra búsqueda.

Consultar diagrama de flujo en la sección de anexos (Tabla 1).

#### 4.3 CRITERIO DE SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS

En la revisión se admitieron solo aquellos artículos publicados en los últimos 10 años que hicieran referencia a la reacción que se produce en el metabolismo y el cuerpo humano al consumir alcohol, para obtener una evidencia más reciente y actual. Por último, se recogieron artículos que fueran revisiones y el idioma de estos fuera el español.

En relación con los criterios de exclusión, se excluyeron todos aquellos artículos que no hicieran referencia a la reacción del organismo a esta sustancia, aquellos estudios que fueran ensayos clínicos, artículos de más de 10 años y los estudios que no permiten el acceso completo al artículo. (Tabla 2).

#### 4.4 EVALUACIÓN CUALITATIVA DE LA METODOLOGÍA

La herramienta que vamos a utilizar para evaluar los artículos incluidos en nuestra revisión de forma cualitativa va a ser la escala PEDro.

La escala PEDro está formada por 11 apartados que nos permiten evaluar la calidad y la fiabilidad de los estudios. El primer apartado de la escala no se aplica, por lo que los puntos que se valoran son los siguientes: asignación al azar, asignación oculta, grupos similares, sujetos cegados, terapeutas cegados, evaluadores cegados, seguimiento adecuado, intención de tratar, y por último medidas puntuales de variabilidad. Con una valoración de más de 5 puntos en esta escala, podemos considerar que el artículo es válido y fiable; y si obtenemos más de 8 puntos podemos concluir que el estudio tiene una evidencia concluyente. El índice de calidad de los estudios buscados fue bastante alto, por lo que podemos concluir su validez y fiabilidad es adecuada. (Tabla 3)

### 5. METABOLISMO DEL ETANOL

El etanol, soluble en agua y en ambientes lipídicos, ha estado presente desde hace muchos años en la alimentación del ser humano. Tras cada ingesta, tiene que ser metabolizado por nuestro organismo, debido a que, si no, no hay manera de excretarlo de una manera eficaz.

El sitio donde ocurre este proceso de metabolización es el hígado, órgano clave del cual hablaremos más adelante en otro apartado. Este órgano contiene dos de las enzimas que ayudan a este proceso, que son la alcohol deshidrogenasa y el sistema microsomal de oxidación de etanol. Este sistema se activa cuando se está produciendo un gran consumo de esta sustancia, ya que empieza a acumular acetaldehído, el cual actúa más rápido que la alcohol deshidrogenasa. Demasiado uso de este sistema puede llevarnos a un daño en el hígado importante.<sup>2</sup>

#### 5.1 DISTRIBUCIÓN DE ALCOHOL EN EL CUERPO

El alcohol se distribuye por nuestro cuerpo dependiendo del agua que contenga el tejido, es decir, la concentración de etanol es relativa a la cantidad de agua que hay en el tejido, su flujo sanguíneo y la masa. El etanol atraviesa membranas biológicas sin ningún problema, aunque su solubilidad en grasas y aceites es casi inexistente.

En el organismo de las mujeres el etanol se distribuye de una manera distinta al del hombre, tienen un menor volumen de distribución ya que su grasa corporal es mayor a la de ellos por lo general.<sup>10</sup>

Para medir los niveles de etanol, se utiliza la medida de niveles de etanol en sangre (BAC). Los cuales podemos determinar mediante el aire exhalado o con una muestra de sangre, ya que son las maneras más fiables en comparación con otros fluidos, los cuales no son aconsejables. Si conseguimos saber la BAC, podemos llegar a predecir en cierta medida como se puede llegar a comportar un sujeto cognitiva y conductualmente. La clasificación según los niveles de BACs es la siguiente:

- 10-30 mg/dl, apenas altera al individuo, aunque ya empieza a tener dificultad en tareas que precisan de más atención.
- 30-60 mg/dl, comienza el estado de euforia, nos desinhibimos socialmente.
- 60-100 mg/dl, desinhibición casi total, pérdida de control y de la capacidad valorativa.
- 100-150 mg/dl, se empieza a perder el habla. Está al límite de la pérdida del equilibrio.
- 150-200 mg/dl, dificultades para el equilibrio en bipedestación y un nivel de confusión en la mente muy elevado.

En los niveles más altos la pérdida de funciones psicomotoras es realmente importante, aunque hay que tener en cuenta también las pérdidas de reflejos que se producen ya con las primeras ingestas<sup>3,11</sup>.

El alcohol también tiene efecto directo sobre las células<sup>3</sup>:

- Debido a ser liposoluble e hidrosoluble, difunde fácilmente a través de membranas, a las cuales puede modificar su composición. Como afecta a la membrana plasmática, también se ven relacionadas las bombas de  $\text{Na}^+/\text{k}^+$  y las de  $\text{Ca}^{2+}$  y los canales iónicos, interfiriendo en la actividad de sus funciones normales.
- Puede producir una deshidratación celular, que debilitará poco a poco las estructuras celulares, produciendo trastornos enzimáticos y funcionales en la actividad celular.
- Se puede llegar a producir un exceso de poder reductor, debido al exceso de  $\text{O}_2$ , que provocará un aumento del envejecimiento de la célula.
- Puede inhibir o llegar a eliminar las secuencias de algunos genes.

## 5.2 RUTAS DE ADMINISTRACIÓN Y ABSORCIÓN DEL ETANOL

El etanol es ingerido principalmente por vía oral, por tanto, vamos a partir de la base de esta vía de administración.

Tras ser consumido de forma oral, el etanol es absorbido principalmente en el tracto digestivo. Al ser una molécula no ionizable, ninguna zona de este tracto presenta un pH que pueda influenciar en este proceso. Esta molécula tendrá una mejor distribución en medios acuosos, mayor que en las zonas lipídicas, pudiendo acceder al torrente sanguíneo desde sitios como el esófago, intestinos o estómago. Aunque la mayor parte es absorbida en el intestino delgado (en la zona del duodeno y el yeyuno la mayor parte), debido a que las microvellosidades aumentan la superficie de absorción de una manera considerable.

La absorción se produce siguiendo la Ley de Fick, la cual explica que la difusión del etanol sea de forma pasiva a través de una membrana. El etano al ser un compuesto liposoluble tiene poder para atravesar barreras con relativa facilidad, ya sea la barrera hematoencefálica o la placentaria. Su velocidad en distribuirse dependerá el grado de toxicidad que puede llegar a alcanzar. El proceso de absorción del etanol está cifrado en 1.7 minutos, aunque el tiempo depende de factores como la dosis que ha sido ingerida, ya que esto aumenta el tiempo de absorción.<sup>9,10</sup> Los siguientes factores afectan al proceso de absorción:

1. Si el etanol está en el estómago por un periodo de tiempo mas largo, permite que los sistemas enzimáticos actúen de una manera más rápida, y a su vez retrasa la absorción desde el intestino. Esto cambia cuando hay presencia de alimentos de forma sólida en este órgano, delimitando la concentración de etanol en sangre.
2. La alcohol deshidrogenasa, puede cambiar de forma genético entre diferentes individuos. Es por esto, que según como se presente puede cambiar la capacidad de metabolización del organismo. Por ejemplo, las mujeres tienen una menor expresión de esta enzima, lo que produce una mayor concentración de etanol en sangre. También se diferencia esta enzima en las razas, donde los orientales poseen una menor actividad en el estómago de esta enzima, que, por ejemplo, los caucásicos.
3. Sustancias que aumenten la circulación, provocan cambios en la concentración de alcohol en sangre. Por ejemplo, a mas propanol, que aumenta la circulación, menor concentración en sangre de etanol
4. Según el nivel de concentración y volumen de las bebidas alcohólicas.

5. Antes se creía que el ciclo menstrual afectaba a este proceso, siendo esto desmentido en los últimos años.
6. Consumir tabaco junto al alcohol, disminuye su concentración en sangre debido a que afecta al paso de etanol desde estomago a intestino, enlenteciéndolo.

Como ya hemos dicho el etanol se distribuye mejor en medios acuosos que en lipídicos, es por ello por lo que su distribución es análoga a la del agua en el organismo. Con esto podemos explicar el hecho de que los niveles de etanol sean más altos en mujeres que en hombres (0.7 L/KG en hombre, en mujer 0.6 L/KG), debido a su diferencia genética y a que el peso de las mujeres suele ser menor.<sup>10</sup>

### 5.3 VÍAS ENZIMÁTICAS PARA EL METABOLISMO DEL ETANOL

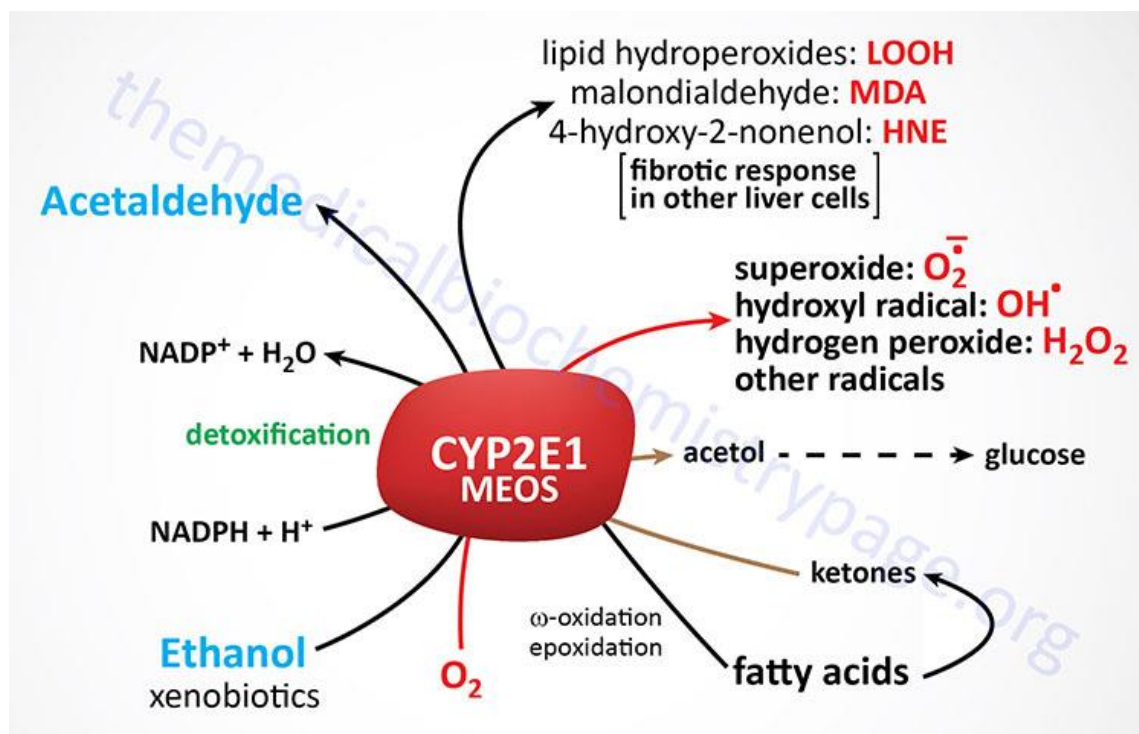
En cuanto al metabolismo del etanol, que como ya hemos dicho es un pequeño alcohol de dos carbonos que es soluble en agua y ambientes lipídicos debido a su pequeño tamaño y grupos hidroxilo alcohólicos. Esto permite que el etanol ingrese libremente a las células desde los fluidos corporales. Dado que la circulación portal del intestino delgado pasa primero por el hígado, la mayor parte del alcohol ingerido se metaboliza en el hígado. El proceso de oxidación del etanol implica al menos tres vías enzimáticas distintas.<sup>2</sup>

La vía más importante responsable de la mayor parte del metabolismo del etanol es iniciada por la alcohol deshidrogenasa ADH. Los seres humanos expresan varios genes ADH y los miembros de la clase I son responsables del metabolismo hepático del etanol. La enzima ADH requiere  $\text{NAD}^+$  y se expresa en altas concentraciones en los hepatocitos. Las células animales (principalmente los hepatocitos) contienen ADH citosólica que oxida el etanol a acetaldehído. El acetaldehído luego ingresa a la mitocondria, donde se oxida a acetato por la aldehído deshidrogenasa mitocondrial (ALDH) (Gráfica 1). Hay una ALDH citosólica, pero solo es responsable de una pequeña cantidad de oxidación de acetaldehído.<sup>2, 12</sup>



Gráfica 1. Themedicalbiochemistrypage, LLC. (2018). metabolismo del etanol. 2022, de biochemistry.

La segunda vía principal del metabolismo del etanol es el sistema microsomal de oxidación de etanol (MEOS), que involucra a la enzima CYP2E1 del citocromo P450 y requiere NADPH en lugar de ADH para NAD<sup>+</sup> (Gráfica 2). La vía MEOS se induce en bebedores crónicos de alcohol.



**Gráfica 2.** Themedicalbiochemistrypage, LLC. (2018). metabolismo del etanol. 2022, de biochemistry.

Aquí vemos como la vía de la enzima ADH no es el único sistema que tenemos para realizar el metabolismo de etanol en el hígado. Este sistema a parte del siguiente que vamos a ver es clave que se activen correctamente para realizar una eliminación hepática del alcohol. Se localiza en el retículo endoplasmático celular y se denomina sistema P450 CYP2E1, que es la proteína. Cuando hay una ingesta crónica de esta sustancia, se activa el citocromo 2E1, su función es la de obtener glucosa del metabolismo cuando la situación del organismo tiene niveles bajos y los lípidos son la fuente de energía principal.<sup>2, 10</sup>

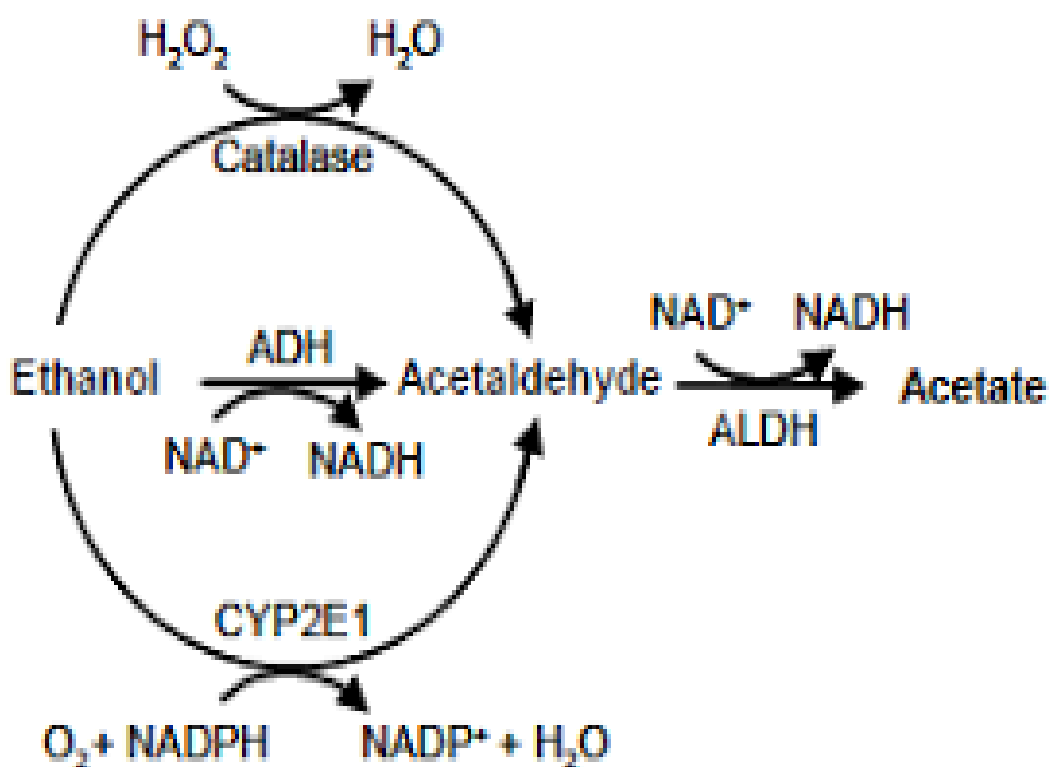
Hoy por hoy, el motivo por el cual se induce esta enzima sigue siendo una incógnita. Otra cuestión sin resolver es como ayuda el sistema MEOS cuando hay una ingesta aguda de alcohol, ya que se ha señalado que cuando hay una ingesta no muy elevada este sistema

contribuye entre un 3 y 8 por ciento, pero cuando la ingesta es a nivel crónico, nos encontramos con unos niveles de hasta el 22 por ciento.<sup>10,11</sup>

La tercera vía implica una vía no oxidativa catalizada por la sintasa de éster etílico de ácidos grasos (FAEE). Esta última vía conduce a la formación de ésteres etílicos de ácidos grasos, principalmente en el hígado y el páncreas, ambos muy sensibles a los efectos tóxicos del alcohol.<sup>2</sup>

En este apartado tenemos que hablar de la contribución de la catalasa al metabolismo del etanol. Es una enzima que se localiza en los peroxisomas, su función principal es regular los niveles de peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ), degradándolos rápidamente. De esta forma consigue eliminar la intoxicación provocada por el  $H_2O_2$ , formada por la actividad de las enzimas respiratorias al dividirlo en agua y oxígeno.

En resumen, la catalasa oxida al etanol en AcH de acuerdo con la siguiente reacción:



Paquot N. Le métabolisme de l'alcool [The metabolism of alcohol]. Rev Med Liege. 2019

May;74(5-6):265-267. French. PMID: 31206264.

La catalasa funciona de esta manera en todos los órganos del organismo. En el caso del hígado, donde nos encontramos con un nivel muy elevado de catalasa, a su vez hay niveles bajos de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Por lo que, cuando esta enzima es inhibida los niveles de peróxido aumentan.<sup>2</sup>

El acetaldehído producido en esta reacción catalítica es un muy reactivo, por lo que se considera uno de los culpables de la toxicidad secundaria al consumo de alcohol.

Siguiendo con el metabolismo que se produce con el etanol, el acetaldehído será metabolizado en acetato gracias a la acción de la aldehído deshidrogenasa. También se puede producir la reacción al contrario, y gracias al poder reductor convertirlo en etanol mediante NADH. El acetato producido, es el último metabolito de este ciclo por lo que será el mismo que el de los nutrientes: proteínas, carbohidratos y grasas. El acetato tiene la posibilidad de convertirse en CO<sub>2</sub>, colesterol, esteroides, ácidos grasos o cuerpos cetónicos.

La acumulación de esta sustancia no es nada buena para el organismo. Debido a que puede afectarnos de manera que sus efectos tóxicos, pueden llegar a producirnos el llamado síndrome de sensibilidad al alcohol. Por lo que la eliminación del acetaldehído no es solo importante para impedir una mayor toxicidad del alcohol, si no también para que la eliminación del alcohol se realice de una manera eficaz.<sup>10</sup>

#### 5.4 VELOCIDAD Y FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ELIMINACIÓN DEL ETANOL

Siempre se ha creído que el alcohol era eliminado de nuestro cuerpo a una velocidad constante, independiente de lo que hayas consumido y de su concentración. En los últimos tiempos se ha visto como la ADH en concentraciones bajas se satura, por lo que eliminación consigue su velocidad máxima. La eliminación de alcohol depende de las variables  $K_m$  y  $V_{max}$ , y sigue la cinética Michaelis-Menten (la tasa de cambio en la concentración de esta sustancia depende de su concentración y de las variables ya mencionadas).<sup>13, 14</sup> A pesar de esto existe una gran variabilidad entre las velocidades de eliminación de cada individuo, la media está entre 10 y 20 Mg eliminados de etanol por cada 100 ml de sangre y hora.<sup>11</sup>

La eliminación del etanol, como hemos visto en el apartado anterior, se produce por metabolismo, pero el resto escaso que nos queda es expulsado mediante orina, sudor, heces y aire exhalado. Es decir, solo el 1% del etanol es eliminado por factores no metabólicos<sup>11</sup>. Algunos de estos factores que pueden alterar la tasa de eliminación del etanol son:

1. El sexo, las mujeres eliminan más rápido el alcohol, pero al consumir por vía oral tienden a una mayor concentración en sangre.<sup>15, 16</sup>
2. También influye la edad, los sujetos más jóvenes tienen una tasa de eliminación más baja debido a que la ADH, puede que no esté expresada por completo.<sup>10</sup>
3. El alimento ayuda a la metabolización, debido a que hay unos niveles de ADH más altos que en ayunas.<sup>17, 18</sup>
4. Por último, el alcoholismo y el tabaquismo ayudan y aceleran a eliminar el etanol del organismo.<sup>11</sup>

Estos son los factores más importantes entre otros muchos posibles.

### **5.5 DAÑOS EN NUESTRA SALUD DEBIDO AL CONSUMO DE ALCOHOL**

El consumo de esta sustancia, la cual sigue siendo muy común en nuestra sociedad, sobre todo en el ambiente joven, puede llegar a provocar grandes problemas un gran número de problemas de salud. Entre estas enfermedades destacamos las que producen trastornos mentales que las veremos a continuación, pero también está las metabólicas, el cáncer, digestivas, etc<sup>1, 19</sup>. (Tabla 4)

Aun no se conocen del todo los mecanismos por los cuales el etanol afecta al cerebro. Se sabe que se relacionan con los receptores membranosos, llegando a provocar una cadena de efectos en el organismo sobre sus neurotransmisores, hormonas y neuromoduladores. La toxicidad del alcohol se puede ver también a largo plazo afectando a sistemas y órganos como el hígado o el páncreas<sup>19</sup>. En cómo afectará a largo plazo a cada individuo no se puede saber con exactitud debido a que los efectos negativos que produce esta sustancia pueden depender de varios factores como, por ejemplo, el más importante, el volumen.

El volumen es el consumo promedio que se realiza de alcohol en un sujeto, al hacer esta práctica habitual, aumentan exponencialmente la posibilidad de sufrir algunos de los problemas de los que ya hemos hablado. No es lo mismo, que cuando se producen atracones esporádicos, ya que estos nos inciden más en problemas a corto plazo o más agudos, algunos ejemplos son las lesiones que ocurren por accidente, relaciones sexuales sin protección pudiendo contraer enfermedades de transmisión sexual o incluso provocar embarazos no deseados e incluso enfermedades cardiovasculares.<sup>4</sup>

A continuación, vamos a ver los diferentes problemas o enfermedades que puede acarrear un consumo en exceso de esta sustancia:

### 5.5.1 Trastornos mentales

- ***Trastorno por uso de alcohol (TUA)***

La Organización Mundial De La Salud (OMS), define la adicción como una patología crónica y que se repite del SNC. Cuando hay una ingesta desproporcionada y de uso repetitivo, podemos llegar a un trastorno de adicción. El alcohol es una de las drogas más usadas a nivel mundial, debido a su normalización y éxito entre la población joven y adulta, ya que está relacionado con un proceso de euforia y desinhibición el cual normalizamos cada fin de semana. Pero, lo cierto es que causa grandes daños a la salud pública cada año. El problema real viene cuando se realiza un consumo excesivo y de manera casi rutinaria, entonces estaremos hablando de que se está desarrollando un TUA.<sup>5</sup>

El TUA, es una patología crónica y recidivante, se produce por la relación larga del alcohol con el cerebro, el cual le produce unos cambios plásticos, estructurales y en su función, que pueden seguir hasta después de dejar de consumir. Los receptores neuronales se ven muy afectados, que son el Glutamato y GABA principalmente, provocando cambios estructurales en varias zonas cerebrales, como la prefrontal y en la zona del hipocampo.<sup>1, 5</sup> Como en todo adicción, cuando no se dispone de esa sustancia a la cual hemos creado una dependencia, se produce un proceso de deseo fuerte y urgente de consumirla, a este fenómeno se le llama craving, el cual está ligado al síndrome de abstinencia que nos ocurrirá si no se llega a satisfacer la necesidad del sujeto. También nos encontraremos con el nivel de tolerancia ascenderá poco a poco, llegando a unos límites de aguante significativos, los cual producirá que cuando se produzca la ingesta se hará de una manera más masiva y prolongada, y a su vez, con más volumen.

Para saber y diagnosticar los casos de dependencia de alcohol y TUA, se ha realizado una tabla con un número de criterios para saber el nivel de la enfermedad que estamos hablando. Según cie-10, existe dependencia a esta sustancia si cumple 3 o más criterios de la lista de 6 que hay. E cambio para diagnosticar el TUA lo realizaremos en once criterios puestos por el Manual de Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM-V), en el cual se diagnosticará sin salen 2 o más de sus criterios. (Tabla 5)

- ***Intoxicación etílica aguda (IEA)***

Estamos ante uno de los problemas más comunes debido al consumo en exceso de esta sustancia. El alcohol tiene un efecto depresor en el sistema nervioso central, lo que provoca diferentes reacciones del organismo. Entre ellas nos encontramos, con descoordinación motora, pérdida del habla, a veces incluso nistagmus, y en caso mas graves puede aparecer el coma etílico.<sup>6</sup> La situación límite de llegar a la muerte es complicado, pero es posible que, mezclado con otras sustancias como las drogas cocaína o heroína, pueda ocurrir. Lo mas peligroso son las lesiones que ocurren por accidente debido a la descoordinación que se sufre y al periodo de desinhibición y pérdida del sistema de alarma que se atraviesa. A veces ocurre que accidentalmente, el individuo al no ser consciente se puede tragar su propio vómito al no estar en la postura adecuada y ahogarse.<sup>5,6</sup>

Estos episodios de intoxicación llevan a problemas colaterales los cuales son por causa de su ingesta desmedida, algunos casos son la violencia, las relaciones sexuales no deseadas o incluso cuando se produce un accidente como algún tipo de traumatismo, no poder hacerles frente debido a los niveles de alcohol. Aunque lo que ocurre frecuentemente es un proceso de resaca muy fuerte por deshidratación, que se recupera en un corto periodo de tiempo.<sup>6</sup>

Pueden llegar a ocurrir otros tipos de trastornos, que llegan a afectar a otros problemas de salud que esté acarreado tu organismo en ese momento. También puede influir en la toma de medicamentos y en el efecto que producen estos fármacos, aminorando su efecto o provocando algún que otro efecto secundario. Además, aumenta la probabilidad de sufrir enfermedades como la ansiedad o la depresión.<sup>7</sup>

### **5.5.2 Trastornos neurológicos**

La OMS relaciona el consumo en exceso de alcohol con más de 60 enfermedades. Una parte importante de estas patologías son las neurológicas, en las que su mecanismo de producción puede variar, pero casi siempre nos encontramos con el mismo denominador común, la carencia nutricional.

El consumo crónico de alcohol puede producir una serie de manifestaciones neurológicas. Las más comunes son la polineuropatía, la degeneración cerebelosa y la demencia, y las peores son la WM, el síndrome de Korsakoff y el síndrome de Machiafava-Bignami. Todos ellos están

asociados a una morbilidad grave, por lo que un diagnóstico y tratamiento adecuados son fundamentales para evitar complicaciones graves. Sus mecanismos incluyen deficiencias vitamínicas, los efectos tóxicos del alcohol, inmunosupresión y mecanismos desconocidos. Además, la EH puede generar dificultades en el diagnóstico y problemas neurológicos relacionados con el abuso del alcohol.<sup>4</sup>

A pesar de esto, si el consumo es más agudo y menor, no hay pruebas de que aumente el riesgo de demencia significativamente. Pero, hay que tener en cuenta que, si se empieza a relacionar al cerebro con esta sustancia desde la época adolescente, puede haber un rendimiento menor en el área cerebral, así como problemas de atención y concentración y por supuesto, absentismo escolar. Dependiendo del nivel y el volumen de consumo que se realice, estos factores pueden ser reversibles y no llegar a un problema o trastorno mayor, el cual sería ya un caso de alcoholismo crónico.<sup>4,5</sup>

También puede influir de manera negativa cuando se tiene el síndrome de abstinencia, ya que aumenta el riesgo de epilepsia. De hecho, la mayoría de los sujetos que sufren episodios epilépticos por culpa del síndrome de abstinencia, sufren de TUA.<sup>1</sup>

### 5.5.3 Enfermedades del aparato digestivo

- **Afectación al hígado**

El alcohol se ha convertido en el tercer factor de riesgo de muerte, debido a su aceptación social y normalización y a que cada vez se abusa más de esta sustancia, la cual está produciendo grandes costos sanitarios.

El hígado es el órgano principal del metabolismo cuando se ingiere alcohol y uno de los principales sitios diana de las lesiones inducidas por el alcohol. La afectación del hígado debido a la toxicidad inducida por el alcohol se debe tanto a las altas concentraciones de esta bebida que se encuentran en la sangre portal (frente a la sistémica), como a las consecuencias del metabolismo del etanol. La enfermedad hepática alcohólica (ALD) incluye varias patologías como el hígado graso, la esteatohepatitis, y en casos más agravados, fibrosis y/o incluso cirrosis.<sup>3</sup>

La esteatosis, se caracteriza por la acumulación de grasa en los hepatocitos, se detecta en el 90% de los consumidores de más de 16 g de alcohol/día, aunque se puede llegar a resolver si paramos de manera inmediata de consumirlo.<sup>3,9</sup>

Los mecanismos por los cuales el etanol produce el hígado graso se producen por ejemplo en el paso metabólico de etanol a acetato. Cuando esto ocurre se produce más NADH en la célula, el cual se encarga de inhibir la beta oxidación de ácidos grasos en el hígado. También ayuda a esta acumulación la esterificación de ácidos grasos, y a veces, mediadores del metabolismo lipídico (citocinas proinflamatorias), que ayudan crear grasas.

La abstinencia consigue mejorar el hígado graso desde las primeras semanas, no obstante, la tasa de reincidencia es muy elevada. Estar de manera seguida expuesto al consumo de alcohol, aumentará el riesgo de infección del tracto digestivo, pudiendo producir daño hepático con inflamación.<sup>9</sup>

- **Pancreatitis**

El acetaldehído del etanol y algunos metabolitos originados en la oxidación de esta sustancia, afectan concretamente a la tripsina, la cual contribuye de manera significativa a la pancreatitis.<sup>1</sup> Si el consumo sigue siendo excesivo el páncreas seguirá inflamándose, llegando a provocar una enfermedad crónica mucho más grave.

## 5.6 TERAPIAS FARMACOLÓGICAS ACTUALES PARA EL TUA

En este apartado se ha estudiado las terapias farmacológicas actuales que hay, para el trastorno por consumo de alcohol. Revisaremos el papel de los receptores GABAA en el tratamiento de trastorno por consumo de alcohol (TUA) y los agentes farmacológicos que están actualmente disponibles y potencialmente nuevos, actualmente, aunque se ha probado con muchos fármacos, no se ha conseguido uno que sea realmente eficaz para resolver estos problemas.<sup>7</sup>

Entre estos fármacos nos encontramos por ejemplo las benzodiazepinas, que ayudan a reducir el síndrome de abstinencia alcohólica, aunque puede llegar a producir una tolerancia cruzada y más adicción al alcohol, por lo tanto.

La naltrexona ayuda con la duración y los episodios del consumo de la bebida, tratando así con su independencia alcohólica.

Un medicamento aprobado por la FDA, llamado disulfiram, apenas disminuía las ansias y provocaba neuropatía periférica.

También está el medicamento Kudzu, que es el único natural registrado por el Instituto Nacional sobre Abuso de Alcohol y Alcoholismo, pero aun sus mecanismos no están registrados.

Recientemente se ha demostrado que la dihidromiricetina, un flavonoide purificado de Hovenia, tiene efectos únicos sobre los receptores GABAA y bloquea la intoxicación por etanol y la abstinencia en modelos animales alcohólicos.<sup>5,7</sup>

Se ha avanzado mucho en la investigación de las medicinas tradicionales a base de hierbas, en particular los posibles tratamientos para el abuso del alcohol. Este avance incluye no solo nuevos hallazgos experimentales, sino también una forma de aprovechar los tesoros de la medicina tradicional oriental. El trastorno por consumo de alcohol sigue siendo un problema de salud mundial. Existe una necesidad urgente de continuar la investigación sobre el tratamiento de AUD para brindar a las pacientes opciones más efectivas con efectos secundarios limitados. Los objetivos de desarrollo de fármacos de AUD pueden ser reducir el alcoholismo, reducir el AWS y reducir los antojos. Las posibles opciones de fármacos fabricables incluyen medicinas tradicionales y alternativas para el tratamiento de la dependencia del alcohol.<sup>7</sup>

### **5.7 INTERACCIÓN DEL ETANOL CON OTRAS DROGAS**

Como ya dijimos en los primeros puntos del trabajo, el etanol realiza su metabolismo principalmente en el hígado con la ayuda del complejo de la alcohol deshidrogenasa y el complejo MEOS, entre otros. Cuando hay otras sustancias en nuestro organismo que interfieren en algunas de estas vías, el complejo MEOS ayuda bastante y es clave para su metabolismo.<sup>11</sup>

Cuando consumimos alcohol y otras drogas a la vez, nos podemos encontrar con un cóctel de efectos, que pueden llegar a provocar manifestaciones graves, o incluso letales. Algunos ejemplos son: si mezclas opioides y alcohol, hay más riesgo de muerte por depresión respiratoria. La mezcla con cannabis actúa de una manera enorme en los reflejos y en la coordinación psicomotora. Otra droga cada vez más común por desgracia es la cocaína, que

mezclada con el alcohol produce un cocaetileno, más tóxico que cada una de las drogas que lo compone.<sup>1, 7, 11</sup>

En definitiva, consumir alcohol en exceso es malo de por sí, pero si lo mezclamos, puede llegar a quitar incluso el efecto de algunos medicamentos o potenciar el efecto de algunas drogas.

## 6. CONCLUSIÓN

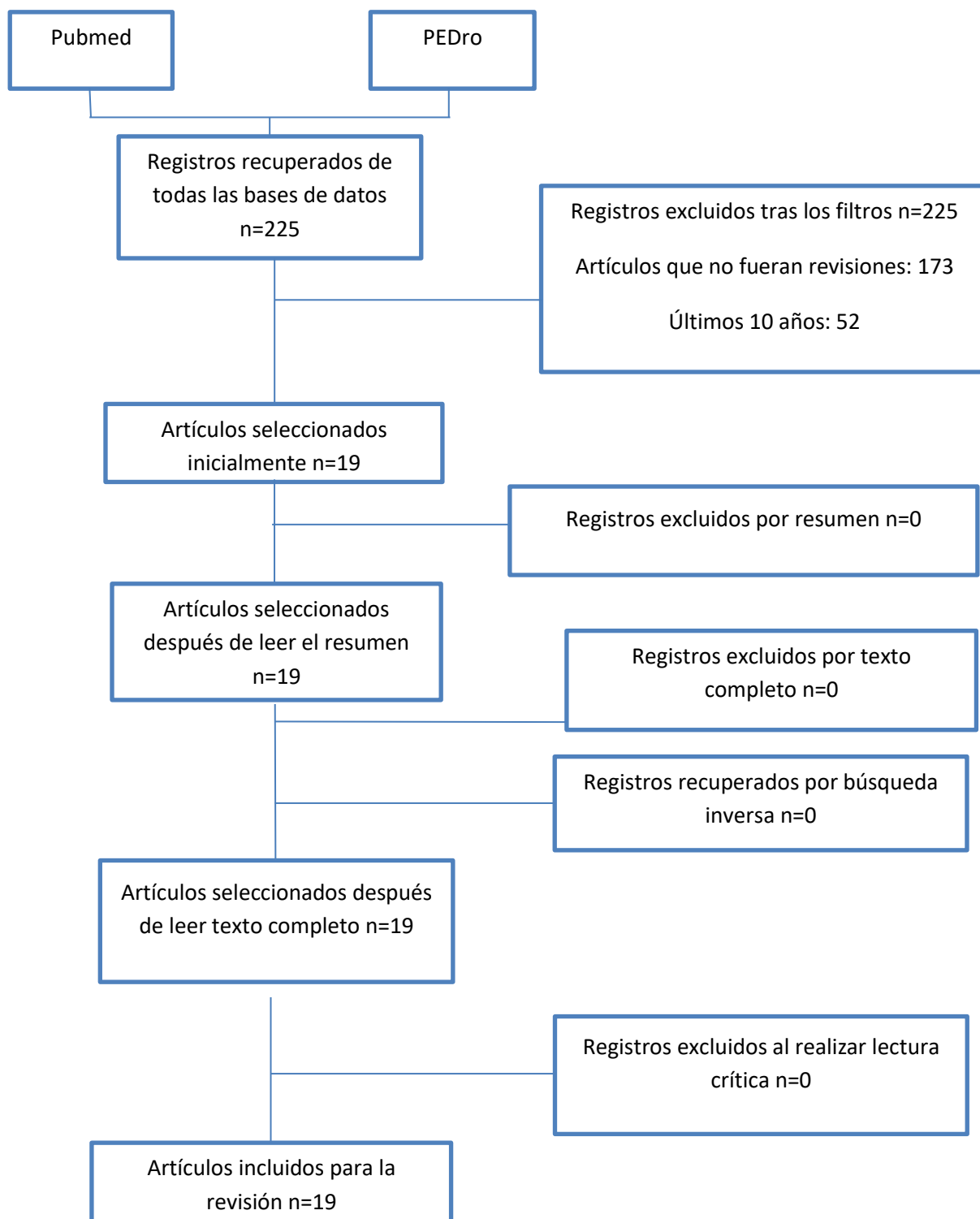
El metabolismo del etanol es un proceso, en el ser humano, que aporta compuestos altamente reactivos, como lo es el acetaldehído y algunos citocromos. Su eliminación se produce después de haber seguido diferentes vías posibles, y su velocidad de eliminación depende de factores como el sexo, la edad, la alimentación o el nivel de alcoholismo, entre otros.

Esta sustancia tóxica afecta al organismo de diferentes maneras. Su consumo puede ser agudo o de un gran volumen, cuando este último ocurre, podríamos estar hablando de trastornos relacionados con el alcohol. A largo plazo, las enfermedades mentales, neurológicas o del sistema digestivo salen a la luz con mucha frecuencia, provocando un deterioro importante en el individuo.

Por ello, a pesar de ser una sustancia que está muy normalizada en nuestra sociedad. Debemos conocer sus riesgos y como afecta a nuestro organismo, ya que hacer un consumo responsable o no consumirla, puede evitarnos muchas enfermedades y daños tanto sociales, como económicos para la salud pública.

ANEXOS

Tabla 1. Diagrama de flujo de selección de artículos.



	PUBMED	PEDro
Número de artículos obtenidos	218	7
Número de artículos descartados	173	6
Número de artículos duplicados	0	0
Número de artículos Incluidos	18	1

Tabla 2. Criterios de selección

Criterios Inclusión	Criterios Exclusión
Estudios que analicen cómo reacciona nuestro metabolismo al alcohol.	Artículos de más de 10 años.
Revisiones.	Ensayos clínicos.
Artículos con publicación comprendida entre los diez últimos años.	Artículos que no permiten el acceso completo.
El idioma de los artículos fuera el español.	

Tabla 3. Escala PEDro

Artículos	Asignación al azar	Asignación oculta	Grupos similares	Sujetos cegados	Terapeutas cegados	Evaluadores cegados	Seguimiento adecuado	Intención de tratar	Comparaciones entre grupos	Medidas puntuales y de variabilidad	Puntuación total
Sarasa-Renedo A. et al. 2014.	SI	NO	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	8/10
themedicalbiochemistrypage et al. 2018.	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	9/10
V.L. Massey et al. 2012	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI	9/10
Planas-Ballvé A. et al. 2017.	SI	NO	SI	NO	NO	NO	SI	SI	SI	SI	6/10
Orio L. et al. 201	SI	NO	NO	NO	NO	SI	SI	SI	SI	SI	6/10
Malone, D. et al. 2015	SI	NO	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	8/10
Liang J, et al. 2014	SI	NO	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	6/10
Paquot N, et al. 2019	SI	NO	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	7/10
Jean S. et al. 2020	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	8/10
Cederbaum et al. 2012	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI	9/10
Aragon, C. et al. 2012.	SI	NO	SI	NO	NO	NO	SI	SI	SI	SI	7/10
Salaspuro M. et al. 2019	SI	NO	NO	NO	NO	SI	SI	SI	SI	SI	6/10
Matsumoto H. et al. 2012	SI	NO	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	9/10
Cole S. et al. 2017	SI	NO	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	8/10
Kwo PY. et al. 2018	SI	NO	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	8/10
Passananti GT. et al.2020	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	9/10
Ramchandani VA. Et al. 2021	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI	9/10
Espert R. et al. 2012	SI	NO	SI	NO	NO	NO	SI	SI	SI	SI	6/10

Tabla 4. Problemas de salud relacionados con el consumo de alcohol

Enfermedades infecciosas	Infección por VIH, infecciones de transmisión sexual, tuberculosis, neumonía adquirida en la comunidad
Cáncer	Cavidad oral, faringe, esófago, colon y recto, hígado, laringe, mama
Enfermedades metabólicas	Diabetes mellitus tipo 2
Trastornos mentales	Trastorno por uso de alcohol (abuso, uso nocivo, dependencia), intoxicación aguda, psicosis (depresión)
Enfermedades neurológicas	Convulsiones, neuropatías
Enfermedades cardiovasculares	Hipertensión, arritmias, cardiomiopatía, ictus hemorrágico
Enfermedades gastrointestinales	Cirrosis, pancreatitis, gastritis
Trastornos maternos y perinatales	Síndrome alcohólico fetal, prematuridad, bajo peso al nacer, embarazo no deseado
Lesiones no intencionadas	Accidentes de tráfico, laborales, domésticos, caídas, golpes, quemaduras, etc.
Lesiones intencionadas	Lesiones autoinflingidas (suicidio), agresiones violentas

Sarasa-Renedo A, Sordo L, Molist G, Hoyos J, Guitart AM, Barrio G.

Tabla 5. Criterios para el diagnóstico del TUA

DEPENDENCIA DE ALCOHOL CIE-10*	TRASTORNO POR USO DE ALCOHOL DSM-V†
1. Disminución de la capacidad para controlar el consumo (empezarlo, terminarlo, cantidad)	1. Uso mayor del deseado (cantidad, tiempo)
	2. Incapacidad para reducir o cesar el consumo
2. Abandono de otras fuentes de placer o diversión a causa del consumo, aumento del tiempo para obtener o ingerir alcohol o recuperarse de sus efectos	3. Mucho tiempo dilapidado en relación con el alcohol (obtención, uso, recuperación de sus efectos)
	4. Reducción de actividades (sociales, laborales, recreativas)
3. Deseo fuerte e intenso de consumir alcohol (craving)	5. Craving
4. Tolerancia	6. Tolerancia
5. Síndrome de abstinencia	7. Síndrome de abstinencia
6. Persistencia en el consumo a pesar de sus evidentes consecuencias perjudiciales	8. Uso pese a problemas físicos/psicológicos causados o exacerbados por el alcohol
	9. Uso pese a problemas interpersonales o sociales causados o exacerbados por el alcohol
	10. Uso peligroso: Uso recurrente en situaciones en que es físicamente peligroso (por ejemplo, conduciendo vehículos u operando una máquina bajo sus efectos)
	11. Incumplimiento de obligaciones (trabajo, escuela, hogar)

\* Diagnóstico de dependencia si  $\geq 3$  criterios positivos de los 6 especificados.

† Patrón maladaptativo de uso de alcohol con deterioro o malestar clínicamente significativos, expresado por  $\geq 2$  de los 11 síntomas o criterios mencionados en 12 meses. Especificadores de gravedad: No diagnóstico: 0-1 criterios

Sarasa-Renedo A, Sordo L, Molist G, Hoyos J, Guitart AM, Barrio G.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sarasa-Renedo A, Sordo L, Molist G, Hoyos J, Guitart AM, Barrio G. Principales daños sanitarios y sociales relacionados con el consumo de alcohol [Health and social harm related alcohol]. *Rev Esp Salud Publica*. 2014 Aug;88(4):469-91. Spanish. doi: 10.4321/S1135-57272014000400004. PMID: 25090405.
2. themedicalbiochemistrypage, LLC. (2018). metabolismo del etanol. 2022, de biochemistry Sitio web: <https://themedicalbiochemistrypage.org/ethanol-alcohol-metabolism-acute-and-chronic-toxicities/>
3. V.L. Massey, G.E. Arteel. Acute alcohol-induced liver injury, *Front Physiol*, 3 (2012) <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2012.00193/full>
4. Planas-Ballvé A, Grau-López L, Morillas RM, Planas R. Neurological manifestations of excessive alcohol consumption. *Gastroenterol Hepatol*. 2017 Dec;40(10):709-717. English, Spanish. doi: 10.1016/j.gastrohep.2017.05.011. Epub 2017 Jun 24. PMID: 28651796
5. Orio, L., Alen, F., Pavón, FJ, Serrano, A., & García-Bueno, B. (2019). Oleoiletanolamida, neuroinflamación y abuso de alcohol. *Fronteras en neurociencia molecular*, 11, 490. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00490>
6. Malone, D. y Friedman, T. (2005). Pacientes ebrios en el hospital general: su atención y manejo. *Revista médica de posgrado*, 81 (953), 161-166. <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0890117120913169>
7. Liang J, Olsen RW. Alcohol use disorders and current pharmacological therapies: the role of GABA(A) receptors. *Acta Pharmacol Sin*. 2014 Aug;35(8):981-93. doi: 10.1038/aps.2014.50. PMID: 25066321; PMCID: PMC4125717.

8. Paquot N. Le métabolisme de l'alcool [The metabolism of alcohol]. Rev Med Liege. 2019 May;74(5-6):265-267. French. PMID: 31206264.
9. Jeon S, Carr R. Alcohol effects on hepatic lipid metabolism. J Lipid Res. 2020 Apr;61(4):470-479. doi: 10.1194/jlr.R119000547. Epub 2020 Feb 6. PMID: 32029510; PMCID: PMC7112138.
10. Cederbaum AI. Alcohol metabolism. Clin Liver Dis. 2012 Nov;16(4):667-85. doi: 10.1016/j.cld.2012.08.002. PMID: 23101976; PMCID: PMC3484320.
11. Aragón, C., Miquel, M., Correa, M., & Sanchis-Segura, C. (2012). Alcohol y metabolismo humano. *Adicciones*, 14(5). doi:<http://dx.doi.org/10.20882/adicciones.541>
12. Le Daré B, Lagente V, Gicquel T. Ethanol and its metabolites: update on toxicity, benefits, and focus on immunomodulatory effects. Drug Metab Rev. 2019 Nov;51(4):545-561. doi: 10.1080/03602532.2019.1679169. Epub 2019 Oct 24. PMID: 31646907.
13. Salaspuro MP, Lieber CS. Non-uniformity of blood ethanol elimination: its exaggeration after chronic consumption. Ann Clin Res. 2019 Oct;10(5):294-7. PMID: 104651.
14. Matsumoto H, Fukui Y. Pharmacokinetics of ethanol: a review of the methodology. Addict Biol. 2012 Jan;7(1):5-14. doi: 10.1080/135562101200100553. PMID: 11900618.
15. Cole-Harding, S. y Wilson, JR (2017). Metabolismo del etanol en hombres y mujeres. *Revista de estudios sobre el alcohol*, 48 (4), 380-387.
16. Kwo PY, Ramchandani VA, O'Connor S, Amann D, Carr LG, Sandrasegaran K, Kopecky KK, Li TK. Gender differences in alcohol metabolism: relationship to liver volume and effect of adjusting for body mass. Gastroenterology. 2018 Dec;115(6):1552-7. doi: 10.1016/s0016-5085(98)70035-6. PMID: 9834284.

17. Passananti GT, Wolff CA, Vesell ES. Reproducibility of individual rates of ethanol metabolism in fasting subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 2020 Mar;47(3):389-96. doi: 10.1038/clpt.1990.44. PMID: 2311338.
18. Ramchandani VA, Kwo PY, Li TK. Effect of food and food composition on alcohol elimination rates in healthy men and women. *J Clin Pharmacol.* 2021 Dec;41(12):1345-50. doi: 10.1177/00912700122012814. PMID: 11762562.
19. Espert, R., & Gadea, M. (2012). Neurobiología del alcoholismo. Bases bioquímicas y neurobiológicas de la adicción al alcohol. *Monografía sobre el alcoholismo. Barcelona: Socidrogalcohol*, 75-120.