



Narval Pharma S.A.

SEGUIMIENTOS CLÍNICOS

**Efecto de los
Hidratos de Carbono
en la eliminación del alcohol**

Universidad Complutense de Madrid
Facultad de Farmacia
SANTIAGO TORRADO

Objetivo del estudio: Estudiar la influencia de pequeñas cantidades de hidratos de carbono sobre la ingesta y eliminación de alcohol en un grupo de voluntarios.

Evaluación de la posible influencia del tipo de hidrato de carbono sobre la eliminación del alcohol en este grupo de voluntarios.

Antecedentes sobre el tema: Trabajos como los de Ramchandi y col.(2001) han evaluado el efecto de los alimentos sobre la farmacocinética de las bebidas alcohólicas después de su ingestión oral. Estas comidas incrementan la velocidad de eliminación del alcohol disminuyendo los niveles de alcohol expirado durante el estudio así como disminuyendo su intoxicación en sangre.

Resultados similares han sido obtenidos por Jones y col. (1997) empleando los mismos tipos de comidas pero con contenidos calóricos cercanos a las 3000 kcal. Actualmente se sabe que existe importantes retrasos en el vaciamiento gástricos en función del tipo de comida.

En vista de estas consideraciones se plantea la realización de un estudio en el que se evaluará la influencia de comidas con un aporte calórico de 250 kcal marcadamente inferior al utilizado en estos estudios previos y si la forma sólida o líquida de la comida administrada puede tener influencia sobre la velocidad de eliminación del alcohol del organismo y sobre los valores máximos que se obtienen en las curvas de alcohol excretado.

Materiales: Extracto glucídico de cereales en forma líquida (Profructol®) conteniendo por 100 gramos 68.6 gramos de hidratos de carbono y 275 kcal. El resto de los componentes son habituales en un desayuno mediterráneo.

Métodos: Se realiza un estudio previo en el que se ajusta la cantidad de alcohol necesaria para poder evaluar la curva de eliminación de alcohol mediante un test de aliento previamente calibrado. Este estudio permite fijar en 0.40 - 0.50 g de etanol por kg de peso. Dosis similares (0.40 - 0.65 g/kg) fueron utilizados en los estudios de comparación de concentraciones de etanol en sangre y en aire expirado por Jones A. W. y Andersson (2003).

Se realiza un estudio múltiple con 16 sujetos realizado en cuatro sesiones. Los sujetos son divididos en cuatro grupos de cuatro individuos, realizando cada uno de los grupos un ensayo por sesión. Entre cada prueba los sujetos dejan un tiempo mínimo de 7 días.

Todos los sujetos se encuentran en ayunas desde hace como mínimo 12 horas y sin haber ingerido alcohol en las 48 horas previas.

En el ensayo I, los sujetos ingieren una dosis de 28 ml. de etanol en forma de una solución al 40% p/p.

En el ensayo II, los sujetos ingieren la misma dosis de alcohol, tomando a continuación, en menos de 5 minutos un desayuno sólido conteniendo el equivalente a 34.8 g % de hidratos de carbono y 154.8 kcal. (valores habituales en un desayuno mediterráneo).

En el ensayo III, los sujetos ingieren la misma dosis de alcohol, tomando en menos de 5 minutos un desayuno líquido con el mismo contenido en hidratos de carbono y kcal (equivalente a 34.8 g % de hidratos de carbono y 151.5 kcal).

En el ensayo IV, los sujetos ingieren la misma dosis de alcohol, tomando en menos de 5 minutos un complemento alimenticio líquido con la misma proporción de hidratos de carbono (equivalente a 34.0 g % de hidratos de carbono y 96.25 kcal), valores habituales en un desayuno mediterráneo.

En la tabla I se muestra el contenido y la composición de cada una de las comidas realizadas en este estudio.

Tabla I. Composición y contenido calórico de cada uno de los ensayos.

| Contenido | Ensayo I | Ensayo II | Ensayo III | Ensayo IV |
|--------------------------|--------------------------|---|---|--------------------------|
| Sol. Alcohólica | (equiv. 28 ml de etanol) | (equiv. 28 ml de etanol) | (equiv. 28 ml de etanol) | (equiv. 28 ml de etanol) |
| | | 60 g pan blanco tomate sal 100 ml agua | 25 g azúcar disueltos en agua 90 ml de leche | 52.5 ml de pirofructol |
| Total carbohidratos | | 60 g | 25 g | 36 g |
| % calorías carbohidratos | | 34.8 | 34.8 | 35.8 |
| Total Calorías (Kcal) | | 154.8 | 151.5 | 144.37 |

Procedimiento: Al comienzo de cada sesión los sujetos son sometidos a un primer test de aliento en el que determinan la ausencia de alcohol en aliento. Los sujetos toman la ingesta de los hidratos de carbono en menos de 10 minutos y 5 minutos después toman las muestras de alcohol. Realizándose prueba de aliento cada 15 minutos durante un tiempo de 2 horas 45 minutos. El analizador de alcohol en aliento (Dräger alcotest 7410) fue el mismo para todos los ensayos y se encuentra previamente calibrado.

Análisis de Datos: De cada sujeto se determina su BrAC_{0-inf}, C_{max}, t_{max} y I_{min-l}. La comparación de los distintos parámetros se realiza empleando un método de análisis de varianza de una vía y un análisis multivarianza para el estudio de la influencia del sexo y los distintos grupos de comida en el estudio de BrAC.

Resultados: Los resultados de alcohol exhalado por cada voluntario para cada uno de los diferentes ensayos se muestra en las figuras 1-16.

De los valores máximos para cada voluntario calcularemos los valores de C_{max} y t_{max}. Para todos los voluntarios se muestran unas cinéticas de eliminación de orden uno, que emplearemos para calcular la constante de eliminación *l* ajustada a un modelo independiente. Finalmente se determina el área bajo la curva de la cantidad de alcohol expirado (BrAC) en cada voluntario.

Con estos parámetros se determinará la comparación entre los distintos estudios.

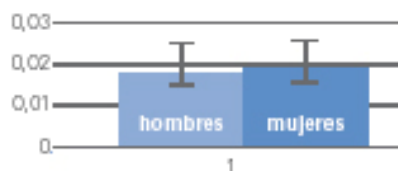
Anexo I Gráficos. La tabla II muestra las características de los sujetos incluidos en este estudio.

Tabla II. Estudio demográfico de los voluntarios sometidos al estudio.

| | Mujeres (n=8) | Hombres (n=8) |
|------------------------------------|---------------|---------------|
| Peso (kg) | 56.01 ± 4.03 | 69.46 ± 6.54 |
| Masa corporal (kg/m ²) | 20.10 ± 2.72 | 21.21 ± 1.35 |

Como era de esperar, las mujeres presentaron un valor de peso corporal medio inferior al de los hombres ($p < 0.0001$), sin embargo, en el estudio de la masa corporal media no existe diferencia significativa ($p = 0.3555$) entre los valores observados en el grupo de las mujeres y los hombre. Estos resultados los podemos relacionar con las constantes de eliminación (*l*) observadas en el grupo de mujeres y hombres en ayunas (ver figura 17). En este caso no encontramos diferencias significativas ($p = 0.6762$) entre

ambos grupos, observándose una elevada desviación estándar en ambos grupos atribuida a la existencia de algunos voluntarios que se separan bastante de estos valores medios.



Observándose cuatro voluntarios con *l* elevadas, dos hombres con valores de

0.024 y 0.026 min⁻¹ y dos mujeres con valores de 0.026 y 0.027 min⁻¹. Mientras que aparecen otros dos voluntarios, un hombre y una mujer con l bajas (0.011 min⁻¹ en ambos casos). Estos estudios previos nos permiten incorporar en distintos grupos a estos sujetos que presentan una mayor o menor velocidad de eliminación de alcohol.

Al estudiar los valores de C_{max} y e t_{max} en estos voluntarios en ayunas observamos que las concentraciones máximas son de 0.25 ± 0.063 % sin encontrarse diferencias significativas (p= 0.1403) entre el grupo de hombres y mujeres, valores de alcohol excretados no muy elevados pero que se pueden detectar con facilidad en el aire inspirado. Estas concentraciones se alcanzan para valores de t_{max} de 28.12 ± 10.78 sin que existan diferencias significativas entre hombres y mujeres (p= 0.6420). La aparición de estos valores de t_{max} en menos de 30 minutos nos muestra la rápida absorción y eliminación del alcohol cuando el estómago se encuentra en ayunas.

Para los voluntarios en ayunas el área bajo la curva de la cantidad de alcohol eliminada en aliento frente al tiempo (Br AC) fue de 24.20 ± 7.19 mg % min, observándose diferencias significativas (p< 0.0001) entre el área para los hombres (18.67 ± 4.67) y las mujeres (30.51 ± 2.83), esta diferencia puede ser atribuida a que, aunque no existen diferencias significativas en los valores de y C_{max} t_{max}, las diferencias significativas de peso entre las mujeres y los hombres que intervienen en este estudio si que presenta una mayor influencia en este parámetro de BrAC.

Los perfiles de las cinéticas de eliminación de alcohol se atribuyen a las bajas dosis de alcohol administrado y a que los mecanismos de eliminación para estas dosis no se encuentran saturados. Esto se confirma con los estudios de Ramchandani y col. (2001) en sistemas en los que se saturan los mecanismos de eliminación del alcohol donde se alcanza una meseta con valores elevados indicadores de que se encuentran saturados los mecanismos de metabolización enzimática del alcohol.

Estos primeros resultados en el grupo de ayunas nos permite considerar que el grupo de sujetos es adecuado para nuestros estudios, que la dosis de alcohol administrada no parece saturar el mecanismo de eliminación del alcohol del organismo y que estas dosis son fáciles de cuantificar con nuestra técnica de determinación de alcohol en aliento.

Considerando el tiempo de estudio de 2 horas 45 minutos como tiempo adecuado ya que todos los voluntarios tienen valores inferiores a 0.04 %, valor considerado por Mcknight y col., (2002) como límite para relacionar niveles en sangre con niveles de alcohol expirado. Correlaciones entre los niveles en sangre y en aire expirado han sido demostradas recientemente por Jachau y col. (2004).

En base a estos resultados se comparan los resultados obtenidos en ayunas con los resultados obtenidos con distintas dietas de hidratos de carbono, con el fin de conocer si los hidratos de carbono influyen en la eliminación del alcohol o simplemente es la presencia de una comida sólida la que modifica el tiempo de tránsito gástrico influyendo en la eliminación del alcohol en aliento.

El perfil de eliminación del alcohol es más bajo cuando la ingestión se ha realizado en presencia de hidratos de carbono al estado sólido. Según los resultados obtenidos se demuestra que el empleo de bajas dosis de hidratos de carbono en forma sólida disminuyen la cantidad máxima de alcohol eliminada, a la vez que retrasan la aparición de estos valores máximos. La constante de eliminación modelo independiente (l) del alcohol en presencia de hidratos de carbono al estado sólido es de $0.020 \pm 0.006 \text{ min}^{-1}$.

Este resultado es importante ya que no se diferencia de los valores obtenidos en ayunas indicándonos que el bajo valor de Kcal aportadas en esta alimentación no incrementa el flujo de sangre en el hígado lo que explicaría que no se modifiquen la velocidad de eliminación de alcohol (Svensson y col. 1983).

Otros estudios consideran que la presencia de sólidos en el estómago pueden alterar el tiempo de vaciamiento gástrico disminuyendo la absorción y eliminación de distintos principios activos. Parámetros como el peso, momento del ciclo menstrual y el índice de masa corporal modifica el tiempo de vaciamiento gástrico, así Brogna y col. (1998) observan una relación inversa entre el tiempo de vaciamiento gástrico y el índice de masa corporal. La diferencia de masa corporal entre el grupo de mujeres y hombres podría producir vaciamientos gástricos más rápidos y modificar el área de alcohol expirado BrAC, resultado que se tendrá en cuenta en estos estudios de BrAC multivariada para hombres y mujeres.

El perfil de eliminación de alcohol de estas muestras es más bajo que en ayunas y sus valores máximos se alcanzan a tiempos mayores. Sin embargo cuando lo comparamos con los perfiles de los hidratos de carbono sólidos observamos perfiles muy similares. Valores de C_{\max} de 0.20 ± 0.005 son significativamente menores ($p=0.0281$). Mientras que no hay diferencias significativas ($p=0.2101$) con los valores de C_{\max} obtenidos con hidratos de carbono sólidos. Un resultado similar se obtiene con los valores de t_{\max} que son más prolongados que los obtenidos en ayunas ($p=0.057$). Tampoco tienen diferencias con los valores de t_{\max} de las muestras con hidratos de carbono sólidos.

Finalmente comentar que los valores de BrAC en estas muestras de hidratos de carbono líquidos son más bajas que las muestras en ayunas, con

valores de 14.78 ± 7.12 mg% min para los hombres y de 125.58 ± 6.51 mg% min para las mujeres. Observándose una interacción entre el sexo del voluntario y el tipo de comida empleada. A diferencia del C_{max} y del t_{max} y los valores de BrAC son mayores que los obtenidos en la comida sólida. Este dato es importante ya que las comidas sólidas presentan cantidades menores en su BrAC de alcohol eliminado. Esto podría estar relacionado con una menor absorción del alcohol cuando el alcohol se administra con sólidos o que algunos monosacáridos como la glucosa presentan un mecanismo de transporte activo que hace que presente mayores cantidades de alcohol en su BrAC. A la vista de estos resultados no parece que existan diferencias en la eliminación del alcohol cuando se ingiere conjuntamente con una dosis baja de hidratos de carbono, para poder esclarecer definitivamente la importancia del tipo de hidrato de carbono, se evalúa la influencia de la administración conjunta de hidratos de carbono líquidos pero sin glucosa.

Estudios con Pirofructol: El perfil de eliminación del alcohol en presencia de pirofructol es más bajo que las muestras en ayunas y con hidratos de carbono líquidos empleando el azúcar, observándose, en general, perfiles de alcohol eliminado similares a los obtenidos con los hidratos de carbono sólidos.

Los valores de C_{max} y t_{max} son de 0.17 ± 0.006 mg% y 49.69 ± 27.23 min, respectivamente. El valor de C_{max} presenta diferencias significativas con las muestras administradas en ayunas ($p=0.0010$). Mientras que en las muestras administradas con soluciones de azúcar y con hidratos de carbono sólidos no existen diferencias significativas ($p=0.1432$ y $p=0.7492$ respectivamente). Los valores de t_{max} presentan diferencias significativas con las muestras en ayunas ($p=0.0062$), mientras que no existen diferencias ni con las muestras de hidratos de carbono sólidos (0.3930) ni con las muestras de azúcar ($p=0.3747$). Estos resultados de C_{max} y t_{max} son estadísticamente similares a los que presenta el azúcar, sin embargo se observa una clara diferencia en los valores de BrAC observándose los valores más bajos de este parámetro con valores de 12.58 ± 3.98 mg% min para los hombres y de 16.60 ± 3.59 mg% min para las mujeres.

Encontrándose valores significativamente más bajos cuando se comparan con el grupo en ayunas y el grupo que ingiere el alcohol con hidratos de carbono líquidos en forma de azúcar (ver resultados en la tabla IV). La realización de análisis multivarianza nos permite observar que existe una interacción significativa entre el sexo de los voluntarios y el tipo de comida empleada en cada ensayo.

Entre los grupos de ayunas y sólidos la interacción es similar observándose pendientes paralelas entre el grupo A (ayunas) y el grupo B (hidratos de carbono sólidos), mientras que las soluciones de glucosa, (representada por la línea G), presentan una mayor pendiente en la figura, que estaría relacionada con una mayor influencia en las mujeres respecto a los hombres. La menor pendiente en el ensayo del pirofructol (representado por la línea P) nos muestra como el sexo entre mujeres y hombres parece tener una menor influencia sobre el área de alcohol eliminado (BrAC).

La importancia de este dato se observa en que para dosis bajas de alcohol parece que la administración conjunta de pequeñas cantidades de hidratos de carbono va a influir en un retraso significativo en los valores de C_{max} y t_{max} sin que parezca que influya la forma sólida o líquida de estos hidratos de carbono. Por otra parte es importante destacar que la cantidad de alcohol eliminada esta relacionada con las cantidades de alcohol que se absorben y metabolizan. En este estudio realizado con una dosis baja de alcohol que no llega a saturar la cinética de eliminación del alcohol, se observa como la absorción del alcohol varía en función del tipo y naturaleza del hidrato de carbono que se administre en el momento de su ingestión. Así la glucosa en forma líquida parece acelerar el proceso de vaciamiento gástrico, autores como Haruka Sasaki y col. (1983) consideran que este proceso de vaciamiento gástrico de sólidos esta regulado por cambios en los niveles circulantes de glucosa, insulina y somatostatina y que la administración de soluciones de glucosa puede facilitar este mecanismo de vaciamiento gástrico. Estas soluciones producen valores de BrAC mayores que los que producen otros hidratos de carbono. Los hidratos de carbono sólidos permanecen más tiempo en el estómago y pasan las primeras porciones del tracto intestinal junto con el alcohol, estos mecanismos disminuyen la absorción gástrica del alcohol y a nivel intestinal estos hidratos de carbono disminuyen la absorción del alcohol ni su BrAC. El pirofructol es un hidrato de carbono líquido que se mezcla con el alcohol en el estómago. El alcohol y el pirofructol pasan el estómago en un tiempo breve debido al vaciamiento de líquidos del estómago. Este proceso disminuye la cantidad de alcohol que se absorbe en el estómago. La permanencia del pirofructol junto con el alcohol al no ser azúcares que tengan un transporte activo disminuye también la absorción intestinal del alcohol.

Discusión Final: Los resultados obtenidos nos permiten considerar que el número de voluntarios es adecuado para la realización de estos estudios. Solo se encontraron diferencias significativas entre el peso medio del grupo de mujeres y hombre, no apareciendo diferencias en el valor de masa corporal. En los parámetros farmacocinéticos de I , C_{max} y t_{max} , no se observan diferencias entre el grupo de hombres y mujeres, estudiando en estos

casos la influencia de los distintos hidratos de carbono frente al ensayo en ayunas mediante estudios de análisis de varianza de una vía. Solo el BrAC muestra diferencias significativas entre el grupo de hombres y mujeres, en este caso la comparación se realizará mediante un estudio multivarianza.

Estudios con Pirofructol: La presencia de hidratos de carbono influyen sobre la eliminación del alcohol en parámetros como C_{max} , t_{max} y BrAC. Observándose un descenso significativo en las cantidades de alcohol eliminado en todos los parámetros. Solo la constante de eliminación modelo independiente k fue similar en todos los grupos, resultado que se relaciona con una cantidad baja de alcohol ingerida que no afecta a su cinética de eliminación. Ramchandani y col., (2001) demuestran que la comida y su composición son algunos de los factores que regulan la velocidad de eliminación del alcohol del organismo. Los valores más bajos de BrAC se obtiene para el ensayo que emplea Pirofructol, seguido de las muestras con hidratos de carbono sólidos, muestras con solución de glucosa y finalmente las muestras en ayunas. Además el ensayo con Pirofructol mostró ser el que presentaba menores variaciones entre los parámetros farmacocinéticos de las mujeres y los hombre utilizados en este ensayo.

Estos resultados nos permiten considerar que los hidratos de carbono de fructosa en solución como el Pirofructol disminuyen el C_{max} del alcohol eliminado, retrasan su t_{max} y el área de alcohol excretada BrAC es menor. Estos resultados nos permiten seleccionar a estos hidratos de carbono como los que consiguen menores valores de eliminación del alcohol.

Bibliografía

Ramchandani V.A., Kwo P.Y. and Li T. *Effect of food and food composition on alcohol elimination rates in healthy men and women. J. Clin Pharmacol. 2001; 41:1345-1350.*

Jones A. W. Y Andersson L. *Comparison of ethanol concentrations in venous blood and end-expired breath during a controlled drinking study. Forensic Science International 2003; 132:18-25.*

McKnight A. J., Langston A., Scott McKnight A. and Lange J. E. *Sobriety test for low blood alcohol concentrations. Accident analysis and Prevention 2002;34:305-311.*

Jachau K., Sauer S., Krause D. and Wittig. *Comparative regression analysis of concurrent elimination-phase blood and breath alcohol concentration measurements to determine hourly degradation rates. Forensic Science International 2004 (in press).*

Brogna A., Ferrara R., Bucceri A. M., Catalano F., Natoli G and Leocata V. *Gastric emptying rates of solid food in relation to body mass index: an ultrasonographic and scintigraphic study. European Journal of Radiology 1998; 27:258-263.*

Sasaki H., Nagulesparan M., Dubois A., Vesquez B., Jonson G. C., Sievers M. L. and Unger R. H. *Hyperinsulinemia in obesity: Lack of relation to gastric emptying of glucose solution or to plasma somatostatin levels. Metabolism 1983;32:701-705.*

Ramchandani V. A., Bosron W. F. and Li T. K. *Research advances in ethanol metabolism. Pathol Biol 2001;49:676-682.*

 **Narval Pharma, S.A.**