

Factores modificadores de la alcoholemia

F. de A. Miró García* y A. Ortega Pérez**

Médicos forenses. *Juzgados de 1.ª Instancia e Instrucción n.º 3 y n.º 6 de Reus.

**Juzgados de 1.ª Instancia e Instrucción de Falset y Gadesa.

Los conductores que han sido sometidos a una determinación de alcoholemia, y cuyo resultado ha sido superior al máximo legalmente permitido¹, suelen alegar la coexistencia de factores que han aumentado la concentración de alcohol en sangre tras ingestiones escasas del producto.

Éste es un tema que afecta tanto al médico asistencial, que puede verse en la necesidad de advertir a su paciente que determinado fármaco elevará la alcoholemia, como al perito médico al que se le pide un informe sobre la influencia de tal o cual circunstancia en la concentración de alcohol en sangre.

El interés de este trabajo deriva de la inexistencia de una revisión actualizada, a pesar de la frecuencia con que el médico es requerido por los tribunales de justicia para emitir informes relacionados con la alcoholemia². La intención es aportar una serie de datos a tener en cuenta tanto por los conductores que consumen alcohol como por los peritos que realizan las referidas valoraciones.

Se han consultado algunos tratados clásicos de medicina legal^{3,6}, de donde los médicos suelen extraer los conocimientos básicos sobre el tema para contrastarlos con los conceptos actuales sobre la cinética del alcohol etílico y los factores modificadores de la misma.

Cinética del alcohol etílico

El alcohol es una molécula pequeña, difusible y muy soluble en agua. Tras ser ingerido sufre en el estómago la acción de la enzima alcohol deshidrogenasa gástrica (ADH-g), que oxida hasta un 20% del alcohol ingerido⁷.

Su absorción se produce por un mecanismo de difusión pasiva. Del total de alcohol ingerido aproximadamente un 20%-30% se absorbe en el estómago y el resto en el intestino delgado, fundamentalmente en el yeyuno. La velocidad de absorción no es constante, en condiciones normales el 50% se absorbe en los primeros quince minutos, haciéndolo el resto en las dos o tres horas siguientes; después de tres horas sólo queda por absorberse una cantidad inferior al 1%. La velocidad de absorción depende fundamentalmente del tiempo de vaciamiento gástrico y éste a su vez del volumen, tipo y dilución de la bebida, del tiempo invertido en ingerirla, de la presencia o

ausencia de alimentos y de toda una serie de particularidades individuales.

Terminada la fase de absorción, la concentración de alcohol en sangre venosa es ligeramente superior a la arterial, igualándose cuando se alcanza el estado de equilibrio entre sangre y tejidos. El alcohol pasa de la sangre a los tejidos con los que entra en contacto en proporción al contenido en agua de éstos, difundiéndose, pues, de modo heterogéneo.

El organismo oxida entre un 80% y un 90% del alcohol ingerido dando lugar a acetaldehído, que se oxida a su vez a ácido acético. El alcohol se oxida en el hígado por la alcohol deshidrogenasa hepática (ADH-h) fundamentalmente y en menor grado por la catalasa y por oxidación microsómica⁸. Clásicamente se ha estimado que el metabolismo del alcohol en el hombre tiene lugar a una velocidad constante (Me-lamby, Widmark), siguiendo un ritmo regular pero lento, independiente de su concentración (Nieloux)². Se ha venido admitiendo que el alcohol etílico se metaboliza a una velocidad de 8 mg/dl/h, llegando a más de 12 mg/dl/h en individuos habituados⁹; sin embargo, estudios más recientes demuestran que dicha velocidad varía de unos sujetos a otros dentro de márgenes mucho más amplios, siendo de 9 mg/dl/h en sujetos sanos y alcanzando los 36 mg/dl/h en alcohólicos en fase inicial de desintoxicación⁹. Por otra parte, el tiempo que tarda en metabolizarse está en función lineal de la cantidad de alcohol ingerida, completándose en un máximo de 15 a 20 horas en el caso de grandes ingestiones⁴.

Durante la excreción, una pequeña parte del alcohol ingerido (3%-5%) se elimina con el aire espirado, el sudor y la orina, alcanzando el 10% si las concentraciones de alcohol en sangre son elevadas.

Curva de alcoholemia

Tras la ingestión de una cierta cantidad de etanol, la alcoholemia seguirá una evolución primero ascendente (absorción), después una corta fase de meseta (equilibrio), que puede no existir, y por último un descenso lineal (oxidación hepática y excreción). Sobre esta «curva» de alcoholemia determinaremos la concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y el área bajo la curva (AUC), que expresa la cantidad de alcohol que ha circulado por la sangre. Su alteración es consecuencia de los cambios en la farmacocinética del etanol por distintos agentes. La pendiente de la curva (B) expresa la velocidad de desaparición del alcohol en la sangre (fig. 1); esta pendiente equivale al coeficiente de eliminación (K_e).

Correspondencia: F. de A. Miró García.
C./Jocs Olímpics, 4. 2.º-2.º
43202 Reus.

Aceptado para su publicación el 3 de julio de 1997.

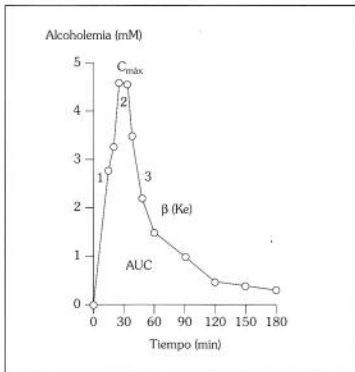


Fig. 1. Curva de alcoholemia. C_{max} : concentración máxima de alcohol en sangre; AUC: área bajo la curva de alcoholemia; β (Ke): coeficiente de eliminación; 1: absorción; 2: meseta; 3: oxidación hepática y eliminación.

Factores que pueden alterar la alcoholemia

Los factores que pueden alterar los resultados de la alcoholemia esperada pueden agruparse en función de la fase metabólica en la que actúan (tabla 1).

TABLA 1
Elementos que modifican la alcoholemia esperada y pasos metabólicos en los que intervienen

	Oxidación ADH-g	Absorción	Metabolización ADH-h	Eliminación	AE
Gastrectomía	↓				+
Ayuno	↓	↑			+
Sexo femenino	↓				+
Ancianos	↓		↓		+
Asiáticos	↓				+
Alcohólicos	↓			↑	+
Aspirina	↓				+
Cimetidina/ ranitidina	↓				+
Helicobacter pylori	↓				+
Fructosa/glucosa 1.ª h mañana		↑			+
Corticosterona (experimental)		↑			+
Shock		↓			-
Disminución H ₂ O corporal					+
Coma TCE			↓		+
Hipogonadismo			↑		-
Verapamil/ nifedipina				↓	+

AE: alcoholemia esperada; ↓: disminuye; ↑: aumenta; +: cifras superiores a las esperadas; -: cifras inferiores a las esperadas. TCE: traumatismo craneoencefálico.

Oxidación gástrica

Tanto en animales de experimentación como en humanos existe un primer paso metabólico del alcohol, que corre a cargo de la ADH-g, capaz de oxidar en condiciones normales hasta un 20% del alcohol ingerido. La biodisponibilidad y la toxicidad del alcohol etílico aumentan cuando este primer paso está disminuido o bloqueado^{7,10}. La existencia de este primer paso metabólico pudo demostrarse administrando una cantidad determinada de alcohol por diferentes vías (oral, duodenal e intravenosa), observando que tras la administración oral desaparecía cierta cantidad de alcohol en el estómago (cerca de un 20%), no dándose este hecho cuando la administración era intraduodenal o intravenosa. En gastrectomizados o en enfermos con by-pass duodenal no se daba este fenómeno⁷.

Por otra parte se ha comprobado que la eficacia de la ADH-g durante el ayuno disminuye respecto al estado de plenitud gástrica, y ello ha sido atribuido a diversos factores, en particular al vaciamiento gástrico acelerado y al aumento de la absorción intestinal del alcohol durante el ayuno, que reducen el tiempo de contacto del alcohol con la ADH en el estómago y, por tanto, disminuyen el grado de oxidación del mismo¹¹.

Estudios recientes cuestionan la importancia real de este primer paso metabólico^{12,14}. Concretamente Lewitt y Lewitt¹⁴ critican los trabajos que hablan del papel de la ADH-g como primer paso metabólico, ya que consideran que sin inhibir la oxidación hepática no se pueden sustentar las citadas teorías. A pesar de estas críticas metodológicas no se han aportado resultados concluyentes que demuestren la escasa o nula importancia de este primer paso metabólico.

Se ha analizado la influencia de factores individuales en relación con la mayor o menor actividad de la ADH-g, demostrándose que existen diferentes isoenzimas de la ADH, lo que se traduce en diferencias individuales respecto a la capacidad de oxidación del alcohol¹⁵.

Existen diferencias raciales en las características de la ADH¹⁶. Un estudio específico en mujeres demuestra que la actividad enzimática de la ADH-g es menor, lo que hace que la eficiencia de absorción sea un 25% mayor en éstas, por tanto las mujeres presentan a igual cantidad de alcohol ingerido mayores C_{max} y AUC que los varones¹⁷. El alcoholismo crónico reduce la eficacia del primer paso metabólico. Sin embargo, los alcohólicos crónicos que mantienen la abstinencia durante varias semanas tienen valores de actividad de ADH-g similares a los observados en no alcohólicos¹¹. La menor actividad de la ADH-g en mujeres, ancianos, asiáticos, durante el ayuno, en alcohólicos crónicos y en gastrectomizados sólo es palpable a pequeñas dosis y a bajas concentraciones de alcohol^{17,18}.

Especial interés merecen algunos estudios sobre la influencia de determinados fármacos en la oxidación gástrica del etanol. En este sentido la aspirina disminuye la actividad de la ADH-g, con lo que reduce la

oxidación del etanol y por tanto aumenta discretamente la concentración de alcohol en sangre respecto a la cifra esperada tras el consumo de una determinada cantidad de alcohol, sin especificar a qué dosis de aspirina se produce este efecto. Advierten algunos autores¹⁹ que este incremento puede ser significativo clínicamente para conductores de coche u otras máquinas. Otros, sin embargo, no encuentran efectos del ácido acetilsalicílico sobre la cinética del alcohol²⁰.

Respecto a los antihistamínicos H₂ (cimetidina, ranitidina, famotidina), algunos estudios^{21,22} han revelado que la ranitidina (potente inhibidor de la ADH-g *in vitro*) y la cimetidina, pero no la famotidina, dan lugar a aumentos sustanciales de alcohol en sangre tras el consumo de una cantidad de alcohol que correspondería a un bebedor social. Las concentraciones en sangre alcanzadas fueron claramente suficientes para disminuir la eficacia en tareas que requieren un elevado grado de atención y coordinación motriz. Por tanto, existe la posibilidad de que pacientes que están recibiendo tratamiento con antihistamínicos H₂ puedan sufrir un deterioro inesperado que supere el máximo legal establecido tras ingerir una dosis moderada de etanol. Por el contrario existen otros autores que no han encontrado cambios significativos a dosis terapéuticas de anti-H₂ tras la ingestión moderada de alcohol^{23,24}.

El omeprazol parece que no afecta a la farmacocinética del alcohol en humanos, por lo que se ha propuesto como fármaco de elección en pacientes que precisen antiulcerosos y que estén expuestos especialmente por la conducción de automóviles o manejo de determinadas máquinas. Este hecho tiene un particular interés si tenemos en cuenta que algunos enfermos ulcerosos presentan además otro factor susceptible de incrementar la alcoholemia, ya que se ha podido demostrar que la presencia de *Helicobacter pylori* en el estómago disminuye la actividad de la ADH-g¹².

Absorción

El estado de repleción gástrica disminuye la cantidad de alcohol absorbido por unidad de tiempo²⁵. Si el estómago está lleno el vaciamiento se retrasa y la C_{max} puede llegar a ser de un 15%²⁵ a un 40%⁶ menor que con el estómago vacío. Existe un retraso en el vaciamiento gástrico después de una sobrecarga de glucosa. Simonin⁴, en su tratado de Medicina Legal, cita a Goldberg y Widmark, quienes afirman que la ingestión de alcohol durante la comida retarda su difusión en la sangre, reduce la C_{max} y el AUC de alcoholemia entre un 10% y un 20%, y la estabiliza. Trabajos más recientes demuestran que se reducen en un 25% la C_{max} y el AUC²⁶.

La pauta de ingestión y el tipo de bebida también influyen en la curva de alcoholemia: a menor intervalo interdosis, mayor es la alcoholemia⁴. Las bebidas de mayor graduación parece que se absorben más rápidamente, y dan lugar a una C_{max} más elevada²⁵. Sin embargo, las bebidas fuertemente alcohólicas pueden

producir un espasmo del píloro y retrasar la absorción del alcohol⁶. Tal vez por ello algunos autores indican que la máxima velocidad de absorción se alcanza con bebidas que tienen alrededor de un 20% de alcohol^{5,6}.

Se ha afirmado que con independencia del estado de repleción gástrica, la absorción es mayor en el caso del alcohol consumido por la mañana que por la tarde. Lotterle et al²⁷ publican un estudio realizado con cinco sujetos en condiciones estandarizadas que reciben una dosis de 1,1 g/kg de alcohol. Dicha dosis se administra entre las 7:15 y las 7:45 am., y en un día diferente la dosis es administrada entre las 7:15 y las 7:45 pm. Las curvas de alcoholemia difieren sensiblemente de un caso a otro. La absorción del alcohol es más rápida por la mañana (7:30 am.), alcanzándose la C_{max} a los 60 minutos y alcanzando valores un 32% mayores que los alcanzados por una ingestión alcohólica igual a las 7:30 pm., siendo en este último caso la absorción más lenta y alcanzando la C_{max} a los 110 minutos. Este fenómeno puede explicarse porque los niveles elevados de corticosterona aceleran la absorción gástrica, según demuestra un estudio experimental con ratones²⁸. Sin embargo, Jones⁹ pone en duda la existencia de un ritmo circadiano en la cinética del alcohol y atribuye estas diferencias al ritmo de comidas y en último extremo a la plenitud o vacuidad gástrica.

Difusión

Un factor importante a analizar es la cantidad de agua corporal. En mujeres existe menos agua corporal que en varones²⁹, por lo que las alcoholemias son más altas. Recientes estudios permiten determinar la cantidad aproximada de alcohol en el cerebro mediante resonancia magnética nuclear^{30,31}. En cuanto al volumen de distribución del alcohol etílico, éste disminuye con la edad, de 0,72 l/kg entre los 20-29 años, 0,71 l/kg, entre los 30-39 años, 0,68 l/kg entre los 40-49 años y de 0,66 l/kg entre los 50-59 años³². Brettel³³ observa en el shock severo una larga fase de meseta en la curva de alcoholemia.

Un dato que puede tener interés en la valoración de una alcoholemia y que ha sido estudiado por diferentes autores^{34,36} es la cantidad de alcohol endógeno en ausencia de ingestión alcohólica, en general se admite que la alcoholemia endógena es siempre inferior a 0,10 g/l³⁶.

Oxidación hepática y eliminación

La fructosa incrementa la oxidación hepática hasta en un 80% (con gran variabilidad individual). Mascord et al³⁷ recurrieron a la perfusión intravenosa de alcohol manteniendo una alcoholemia constante, administrando posteriormente 100 g de fructosa y observando los efectos referidos. El efecto es mayor si el azúcar se absorbe al mismo tiempo que el alcohol³⁸. Con la ingestión de alimentos glucídicos la alcoholemia es más baja, siendo la fructosa el azúcar más activo y la sacarosa el menos³⁹.

No se han detectado variaciones raciales en el coeficiente de eliminación⁴⁰. La velocidad de oxidación del alcohol disminuye con la edad⁴¹. Sin embargo, Hein y Vock⁴² no encuentran diferencias significativas en la C_{\max} y en la curva de alcoholemia al estudiar dos grupos de edad de 20 y 60 años.

Determinados estados patológicos como el coma y los traumatismos craneoencefálicos disminuyen la velocidad de oxidación⁴. En el alcoholismo crónico aumenta la velocidad de eliminación del alcohol entre un 5%⁴³ y un 70%⁴⁴ respecto a los no alcohólicos según algunos autores. Sin embargo, la tasa de eliminación del alcohol es independiente de la lesión hepática⁴⁵. En los hipogonadismos hay un aumento de la ADH, pudiendo estar acelerada la oxidación del alcohol. Se ha podido comprobar que tras la orquidectomía se produce un descenso de los niveles de testosterona plasmática y un incremento de ADH hepática, así como un incremento en la eliminación del alcohol⁴⁶.

Algunos fármacos, como los inhibidores del calcio, verapamil y nifedipina, bloquean la eliminación del alcohol y elevan los valores de la concentración de alcohol en sangre, prolongando las manifestaciones de la intoxicación⁴⁷.

Consideraciones respecto a la valoración de la alcoholemia

Se describen en trabajos recientes algunos fármacos de uso común, así como determinadas circunstancias que pueden modificar la concentración de alcohol en sangre esperada tras la ingestión de una cantidad de alcohol conocida.

Las conclusiones son a veces contradictorias y difícilmente cuantificables en la práctica. Pero es importante tener en cuenta una serie de factores que pueden producir variaciones en torno a un 25%, tanto en la C_{\max} como en el AUC esperadas^{7,17,26,27}.

Estos factores deben ser conocidos por el conductor que va a consumir o ha consumido alcohol, con el fin de tomar las precauciones pertinentes, tales como si la medicación que está tomando está contraindicada con el consumo de alcohol, o bien limita la acción del primer paso metabólico a nivel gástrico, la hora del día en la que se consume el alcohol, la importancia de la plenitud gástrica, las sustancias que aceleran la eliminación (fructosa), etc.

No obstante, debe admitirse que en la práctica cuando se solicita un informe sobre la influencia de determinado fármaco sobre la alcoholemia suele tratarse de casos cuyas cifras duplican o triplican el máximo legal establecido (0,8 g/l), no pudiendo ser achacable esta cifra a ninguna de las circunstancias revisadas en este tema. Curiosamente, casi nunca se aporta ni se solicita como prueba la detección del fármaco alegado en sangre y/o en orina.

Las campañas informativas oficiales pretenden crear una mayor sensibilidad en la población general respecto al peligro de conducir tras haber consumido alcohol. Ello puede condicionar un cambio de conducta en una parte importante de conductores que consu-

men alcohol, eliminando o limitando el consumo antes de conducir. Es previsible que las alcoholemias de los infractores se vayan acercando cada vez más a los «topes legales», con lo que será más verosímil la posibilidad de dar «positivo» con cantidades de alcohol que en condiciones normales darían una alcoholemia por debajo de las concentraciones permitidas. Por ello en un futuro próximo el conocimiento de los factores descritos en el presente trabajo y su ponderación en cada caso será aún más relevante.

También hay que tener en cuenta la modificación de los límites máximos permitidos para determinados supuestos: para conductores de transporte de mercancías de más de 3.500 kg la C_{\max} permitida es 0,5 g/l y para conductores de transporte de viajeros de más de nueve plazas, de servicio público, escolar y de menores, mercancía de urgencia o transportes especiales, se establece la C_{\max} en 0,3 g/l¹. En estos casos, con el consumo de una pequeña cantidad de alcohol se alcanzarían las concentraciones reseñadas, y se incrementaría la demanda de informes periciales. Por otra parte estos factores modificadores deben ser tenidos en cuenta cuando se calcula la alcoholemia en un momento determinado a partir de posteriores cuantificaciones de alcohol en sangre, dando un paso más hacia la interpretación personalizada del caso. Este tipo de valoraciones son realmente problemáticas por la cantidad de variables a las que están sujetas. Como indica Jones⁹ los cálculos de tasas de eliminación basados en sólo dos medidas son en ocasiones inexactos. Además debería tenerse en cuenta que el valor de la β (Ke) de la curva de alcoholemia oscila entre 8 y 36 mg/dl/h dentro de la población. Ello incita a extremar la cautela en las conclusiones de este tipo de valoraciones y de forma muy especial en los casos que se encuentran en el límite de los valores legales. Estas fórmulas para el cálculo retrospectivo de una alcoholemia (admitidas en nuestro medio, aunque con ciertos condicionantes^{2,3}) ya no son admitidas en algunos países como prueba ante los tribunales^{3,5,6}.

En resumen, el objetivo del presente trabajo ha sido llamar la atención sobre la existencia de una serie de variables que por el momento no son tenidas en cuenta a la hora de valorar e interpretar una cifra de alcoholemia a pesar de su notable influencia en los resultados.

Sugerimos que se realice un metaanálisis que permita establecer la importancia cuantitativa de los principales factores modificadores de la alcoholemia esperada, y que dejará entrever qué fenómenos requieren ser investigados más a fondo.

En definitiva, es deseable la sustitución de las fórmulas genéricas para la determinación de la alcoholemia por fórmulas más personalizadas, teniendo en cuenta los datos y circunstancias propias de cada caso.

BIBLIOGRAFÍA

- RD 1333/94, de 20 de junio (BOE n.º 169, de 16 de julio de 1994).
- Simpson G. Medicolegal alcohol determination: Widmark revisited. Clin Chem 1988; 34:888-889.
- Bonnet EF. Medicina legal (2.ª ed). Buenos Aires: López Libreros Editores, 1980.

4. Simonin C. *Medicina legal judicial* (2.^a ed). Barcelona: Editorial Jims, 1966.
5. Cecaldi PF, Durigon M. *Médecine légale à usage judiciaire*. Paris: Editions Cujas, 1979.
6. Gisbert Calabug JA. *Medicina legal y toxicología* (4.^a ed). Barcelona: Salvat, 1991.
7. Caballera J, Frezza M, Hernández-Muñoz R, et al. Gastric origin of the first-pass metabolism of ethanol in humans: effect of gastrectomy. *Gastroenterology* 1989; 97: 1.205-1.209.
8. Gasco P, Piga J. *Alcohol y tráfico*. Madrid: Instituto Nacional de Toxicología, 1994.
9. Jones AW. Disappearance rate of ethanol from the blood of human subjects: implications in forensic toxicology. *J Forensic Sci* 1993; 38:104-118.
10. Pestalozzi DM, Bühler R, Von Wartburg JP, Hess M. Immunohistochemical localization of alcohol dehydrogenase in the human gastrointestinal tract. *Gastroenterology* 1983; 85:1.011-1.016.
11. Di Padova C, Wormer TM, Julkunen RJK, Lieber CS. Effects of fasting and chronic alcohol consumption on the first-pass metabolism of ethanol. *Gastroenterology* 1987; 92:1.169-1.173.
12. Roine RP, Salmela KS, Salaspuro M. Alcohol metabolism in *Helicobacter pylori*-infected stomach. *Ann Med* 1995; 27:583-588.
13. Brown AS, Fatarone JR, Wood P, et al. The effect of gastritis on human gastric alcohol dehydrogenase activity and ethanol metabolism. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9:57-61.
14. Levitt MD, Levitt DG. The critical role of the rate of ethanol absorption in the interpretation of studies purporting to demonstrate gastric metabolism of ethanol. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 269:297-304.
15. Matsushima T. ADH isoenzymes. *Nippon Rinsho* 1995; 53:1.237-1.240.
16. Derr RF. Simulation studies on ethanol metabolism in different human populations with a physiological pharmacokinetic model. *J Pharm Sci* 1993; 82:677-682.
17. Frezza M, Di Padova C, Pozzato G, Terpin M, Baraona E, Lieber CS. High blood alcohol levels in women. The role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism. *N Eng J Med* 1990; 322:1.540.
18. Gugler R. H₂ antagonists and alcohol. Do they interact? *Drug Staf* 1994; 10:271-280.
19. Roine R, Gentry T, Hernández-Muñoz R, Baraona E, Lieber CS. Aspirin increases blood alcohol concentrations in humans after ingestion of ethanol. *JAMA* 1990; 264:2.406-2.408.
20. Locher KB, Mallach HJ, Moosmayer A. Pharmakokinetische wechselwirkungen zwischen alkohol und acetylsalicylsäure. *Blutalkohol* 1991; 28:273-278.
21. Di Padova MD, Roine R, Frezza M, Gentry RT, Baraona E, Lieber CS. Effects of ranitidine on blood alcohol levels after ethanol ingestion. Comparison with other H₂-receptors antagonists. *JAMA* 1992; 267:83-86.
22. Hernández-Muñoz R, Caballera J, Baraona E, Uppal R, Greenstein R, Lieber CS. Human gastric alcohol dehydrogenase: its inhibition by H₂-receptor antagonists, and its effect on the bioavailability of ethanol. *Alcohol Clin Exp Res* 1990; 14:946-950.
23. Johnsson KA, Jones AW, Bostrom H, Andersson T. Lack of effect of omeprazole, cimetidine, and ranitidine on the pharmacokinetics of ethanol in fasting male volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 42:209-212.
24. Papke J, Borgmann H, Dokert B, Bartels H, Krause D. Cimetidin und ethanol. *Z Gesamte Inn Med* 1989; 44:731-733.
25. Wedel M, Pieters JE, Pikaar NA, Ockhuizen T. Application of a three-compartment model to a study of the effects of sex, alcohol dose and concentration, exercise and food consumption on the pharmacokinetics of ethanol in healthy volunteers. *Alcohol & Alcohol* 1991; 26:329-336.
26. Pikaar NA, Wedel M, Hermus RJ. Influence of several factors of blood alcohol concentrations after drinking alcohol. *Alcohol & Alcohol* 1988; 23:289-297.
27. Lotterle J, Hussein EM, Bolt J, Wirtz PM. Tageszeitliche unterschiede der alkoholareseption. *Blutalkohol* 1989; 26:369-375.
28. Minnick SA, Whener JM. The rate of ethanol absorption is influenced by corticosterone in long-sleep and short-sleep mice. *Alcohol Clin Exp Res* 1992; 16:460-465.
29. Perper JA, Twerski A, Wienand JW. Tolerance at high blood alcohol concentrations: a study of 110 cases and review of literature. *J Forensic Sci* 1986; 31:212-221.
30. Davin A, Vion-Dury J, Viout P, Cozzone PJ. Rapid evaluation of ethanol content and metabolism in human plasma using quantitative proton magnetic resonance spectroscopy. *Alcohol & Alcohol* 1994; 29:478-483.
31. Chiu TM, Mendelson JH, Woods BT, Teoh SK, Levisohn L, Mello NK. *In vivo* proton magnetic resonance spectroscopy detection of human alcohol tolerance. *Magn Reson Med* 1994; 32:511-516.
32. Winack CL, Esposito FM. Blood alcohol concentrations: factors affecting predictions. *Leg Med* 1985; 34-61.
33. Brettle HF. Die sockmechanismen in ihrer bedeutung für die alkoholgebüchtung. *Z Reschtmed* 1982; 88:165-171.
34. Jones AW, Mardh G, Anggard E. Determination of endogenous ethanol in blood on breath by gas chromatography-mass spectrometry. *Pharmacol Biochem Behav* 1983; 18 (suppl. 1).
35. Phillips M, Greenberg J, Martinez V. Endogenous breath ethanol concentrations in abstinent alcohol abusers and normals. *Alcohol* 1988; 5: 263-265.
36. Deplus P, Thomas G, Dally S, Fournier E. Evolution de la législation de la sécurité routière vers un taux légale d'alcool dans l'air expiré chez les conducteurs. *Société de Médecine Légale* 1981; 12:701-705.
37. Mascord D, Smith J, Starmer GA, Whitfield JB. The effect of fructose on alcohol metabolism and on the [lactate]/[piruvate] in man. *Alcohol & Alcohol* 1991; 26:53-59.
38. Lery N, Rouzoux JM. Metabolisme de l'etanol. *Méd et Hyg* 1979; 37: 3.170-3.177.
39. Le Breton R, Garat J, Tourneau J. Influence sur l'alcolemie d'ingestion supplémentaire de produits sucrés au cours du repas. *Société de Médecine Légale* 1978; 22:155-173.
40. Wilson JR, Erwin WG. Rate of alcohol metabolism; do not correct the beta estimate for comparisons among ethnic groups. *J Stud Alcohol* 1983; 44:1.093-1.096.
41. Geller J, Teschke R. Biochemie des alkoholmetabolismus. *Z Gastroenterol* 1988; 26(suppl 3):22-27.
42. Hein PM, Vock R. Alkoholtrinkversuche mit über 60 jahre alten männlichen personen. *Blutalkohol* 1989; 26:98-105.
43. Lindros KO, Stowell A, Pildorainen P, Salaspuro M. Elevated blood acetaldehyde in alcoholics with accelerated ethanol elimination. *Pharmacol Biochem Behav* 1980; 13: 119-124.
44. Olsen H, Sakshaug J, Duckert F, Stromme JH, Morland J. Ethanol elimination rates determined by breath analysis as a marker of recent excessive ethanol consumption. *Scand J Clin Lab Invest* 1989; 49:359-365.
45. Adachi J, Mizoi Y, Fukunaga T, Ogawa Y, Imarichi H. Comparative study on ethanol elimination and blood acetaldehyde between alcoholics and control subjects. *Alcohol Clin Exp Res* 1989; 13:601-604.
46. Mezzy E, Oesterling JE, Potter JJ. Influence of male hormones on rates of ethanol elimination in man. *Hepatology* 1988; 8:742-744.
47. Bauer LA, Schumock G, Horn J, Ophelm K. Verapamil inhibits ethanol elimination and prolongs the perception of intoxication. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 52:6-10.