***EFECTOS DEL ALCOHOL SOBRE LAS FUNCIONES CEREBRALES***

Lucía Fernández Florencio

Germán Huerga Gómez

Pablo Salas Aranda

2º Grado en Medicina. Grupo D

**BIOQUÍMICA DEL ETANOL**

El etanol es una molécula pequeña y poco polar que atraviesa bien las membranas biológicas. Se absorbe por difusión simple en el estómago y, sobre todo, en el intestino, distribuyéndose en el agua total del organismo y atravesando con facilidad las barreras hematoencefálica y placentaria. Más de un 90% del etanol sufre metabolización hepática. En una primera oxidación pasa a acetaldehído que, a su vez, es oxidado a ácido acético, que forma acetil-CoA y se metaboliza en CO2 y agua.

**CLÍNICA DE LA EMBRIAGUEZ**

La embriaguez es el conjunto de fenómenos psíquicos y somáticos de la intoxicación aguda por etanol. Las manifestaciones clínicas aparecen en orden secuencial, como resultado de la impregnación y sucesiva intoxicación de los centros nerviosos.

|  |  |
| --- | --- |
| Alcoholemia (mg/100ml) | Efectos en el SNC |
| 20-30 | Primeros síntomas en el estado de ánimo. Ligera incoordinación motora. |
| 50 | Primeras pruebas cerebelosas positivas. Disminución de la capacidad de percepción. |
| 75 | Signos de disfunción cerebelosa y vestibular. Prolongación del tiempo de reacción. |
| 150 | Notable deterioro psicomotor. Límite de reacción coordinada. |
| 170-300 | Confusión. |
| 250-350 | Estupor. |
| 300-450 | Coma. |
| >400 | Muerte. |

- Centros superiores de la vida psíquica

Alcohol Centros motores medulares

+ Centros vitales protuberanciales

La borrachera o proceso de embriaguez sigue 4 fases:

**Fase 1.- Excitación y euforia**

* Pérdida del autocontrol (el paciente se muestra indiferente ante las consecuencias de sus acciones)
* Enlentecimiento en respuesta a estímulos sensoriales
* Alteraciones visuales:
* Interferencia en visión binocular (el paciente calcula mal las distancias y velocidades)
* Defecto en acomodación a la luz
* Articulación de palabra, emociones y actitudes está menos afectada

**Fase 2.- Anulación de la acción inhibitoria de centros superiores**

* Cambios conductuales desadaptativos
  + Labilidad emocional (irritabilidad y excitabilidad)
  + Desinhibición de los deseos sexuales
  + Abolición de autocrítica
  + Agresividad.
* Tiempo de reacción claramente alargado
* Incoordinación en movimientos finos (dedos y palabra)

**Fase 3.- Síntomas narcóticos**

* -Percepciones sensoriales disminuidas y afectadas
* -Incoordinación motora, que cursa con tambaleos y caídas
* -Habla farfullante
* -Rubor facial
* -Somnolencia

**Fase 4.- Coma**

* Respiración estertorosa por parálisis del centro respiratorio

**EFECTOS FISIOLÓGICOS DEL ETANOL**

El etanol es fundamentalmente un depresor del SNC. Como esta acción se ejerce inicialmente en los sistemas inhibidores de la formación reticular que controlan la actividad cortical asociativa, el efecto inicial es de aparente estimulación, lo que explicaría la desinhibición sexual y conductual. La expresión verbal es más fluida, pero la habilidad psicomotora fina está disminuida. La afectación del sistema reticular activador disminuye la capacidad de atención y el procesado de la información sensorial, por ello las funciones en que el tiempo es un factor crítico se ven más afectadas (por ejemplo, la conducción). Conforme aumenta la alcoholemia se generaliza la depresión central y queda perturbada la capacidad ideativa y asociativa, apareciendo torpeza expresiva y motora (disartria y ataxia). Cuando la depresión alcanza las zonas bulbares, se produce coma y muerte.

La depresión de la transmisión nerviosa por el etanol a grandes rasgos está mediada por su interacción con proteínas de la membrana neuronal, fundamentalmente dos tipos de receptores:

**-El receptor GABAA:** para el que actúa como agonista indirecto, incrementando la acción inhibitoria de GABA. Se une al sitio modulador del receptor y ejerce dos acciones: por un lado incrementa la afinidad de GABA por el receptor, y por otro incrementa la frecuencia de apertura de los canales cloruro cuando se une GABA. El Ro15-4513, recientemente descubierto, es un compuesto que neutraliza la intoxicación etílica por bloqueo del lugar de unión de la molécula de etanol a este receptor. De este modo, una persona con este antídoto podría beber hasta morir sin emborracharse en el proceso.

-**El receptor NMDA:** para el que actúa como antagonista indirecto, disminuyendo la acción del glutamato en el sistema nervioso central, cuya función es excitadora. Debido a su acción sobre la plasticidad neuronal y la memoria, la interacción del alcohol con este receptor explica varios de los síntomas de la intoxicación etílica.

La interacción con ambos receptores desencadena procesos apoptóticos (neurodegeneración).

El mecanismo de acción del etanol a nivel celular produce neurotoxicidad, debido a la generación de intermediarios reactivos, principalmente acetaldehído, el cual es responsable de la sensación de resaca (cefalea, náuseas, visión borrosa y sed).

**EFECTOS AGUDOS DEL ALCOHOL (estudios con peces zebra)**

**MOTILIDAD**

Estudios con peces zebra han demostrado algunos de los efectos del alcohol en el sistema nervioso que hemos estudiado. En peces zebra el alcohol a concentraciones bajas incrementa la locomoción, mientras que a ha dosis más altas deprime la actividad motora, haciéndola incluso más baja que la de los peces control (no alcoholizados) durante su primer minuto de test, cuando que se encontraban en un estado bastante pasivo debido al miedo asociado a la novedad (se les cambiaba de tanque de agua al iniciar el test, lo que les estresa y asusta).

La pasividad de los peces control se asocia al miedo, que incluye la deplección de la actividad motora y el movimiento errático, mientras que la pasividad de los peces altamente alcoholizados es referida a los efectos sedantes de esta droga, incluyendo lentitud general y defectos en la coordinación y la natación.

**MIEDO**

Los peces zebra normalmente nadan cerca de la superficie del tanque, y consecuentemente sus predadores naturales suelen ser pájaros. De este modo, midiendo la distancia hasta el fondo del tanque podemos determinar el comportamiento relacionado con el miedo o la ansiedad (a menor distancia con el fondo, mayores serían estos parámetros)

Los peces control se acercaron mucho al fondo al cambiarlos de tanque, respuesta que se moderó con el tiempo. Sin embargo los peces zebra alcoholizamos mostraron una respuesta en "U invertida" con respecto al tiempo pasado cerca de la superficie y la dosis de alcohol administrada.

De esto deducimos que el alcohol a bajas concentraciones tiene un efecto ansiolítico, lo que explicaría los resultados obtenidos en otra prueba: la prueba de preferencia de grupo, en los que mayores niveles de alcohol implicaban una deplección en el tiempo que pasaba con peces de su misma especie. La cohesión de grupo, así como la preferencia por peces de su misma especie están correlacionadas con el miedo a la novedad o a los depredadores.

**AGRESIVIDAD**

En el experimento también se midió la agresividad de los peces zebra poniendo el tanque junto a un espejo inclinado, de modo que en la parte superior del tanque su reflejo se veía más cercano, mientras que en la inferior se veía de lejos. Los peces control mostraron niveles de agresividad bajos, prefiriendo las zonas bajas del tanque. Sin embargo, a niveles moderados de alcohol, los peces zebra mostraron preferencia por la parte superior del tanque, haciendo gala de comportamientos agresivos propios de su especie, mientras que a niveles altos de alcohol los peces se dedicaban a nadar aleatoriamente por el tanque.

**PERCEPCIÓN LUZ/OSCURIDAD**

Para medir la afectación de la percepción por el alcohol se puso a los peces zebra en un tanque iluminado a medias, con una zona oscura. Si bien los peces zebra prefieren zonas iluminadas a zonas oscuras (lo cual se evidenciaba en el primer minuto dentro del tanque, donde todos los peces evitaban la zona oscura), los peces control, así como los tratados con dosis bajas de alcohol nadaron indistintamente por las dos zonas del tanque pasados diez minutos, no como los peces tratados con dosis moderadas y altas, que seguían evitando la zona no iluminada.

Esto sugiere que incluso los peces tratados con altas dosis de alcohol pueden responder a estímulos visuales, por lo que las preferencias mostradas por éstos en otros experimentos no pueden ser achacadas a una percepción visual alterada per se, por lo que los resultados de no-habituación a la oscuridad indican que el alcohol afecta a otros mecanismos neurales centrales en lugar de la percepción en sí.

**DÉFICITS COGNITIVOS Y DAÑO EN EL SNC DESPUÉS DE UNA EXPOSICIÓN INTENSIVA A ETANOL DE 4 DÍAS EN RATAS**

En este estudio, en el que se administró de forma masiva alcohol durante 4 días a un grupo de ratas, simulando borracheras de fin de semana, se demostraron daños en el sistema cortico límbico (bulbo olfatorio, córtex piriforme, córtex perirrinal y entorrinal, así como el giro dentado del hipocampo)

Es la primera evidencia de que intoxicaciones agudas fuertes con etanol pueden llevar a cambios en la cognición a largo plazo y, a pesar de que sólo contemplan un episodio de borrachera intensa, mientras los alcohólicos normalmente han padecido más de uno, parece haber muchas similitudes en el patrón de daño y disfunción tisular.

El circuito corticolímbico, formado por porciones del córtex olfatorio y el hipocampo, es considerado como crítico para el aprendizaje y formación de la memoria. Su disfunción causa modestos déficits de aprendizaje espacial, así como déficits no-modestos en el aprendizaje inverso en una tarea espacial, referencia espacial y memoria de trabajo.

En este estudio se registraron déficits de aprendizaje inverso, pero no en el aprendizaje espacial, la memoria, o la función motora, todo ello con solo una exposición intensiva de 4 días a etanol.

Sin embargo, la conducta de los animales sí cambio: buscaban durante más tiempo la meta original en el proceso de aprendizaje inverso, es decir, mostraban un comportamiento más repetitivo y perseverante, aunque no supusiera el éxito de la tarea. Este déficit en la inhibición de la respuesta (el no-hacer algo que antes comprendía una recompensa, porque ya no la tiene) podría ser un importante componente en la adicción alcohólica, pudiendo correlacionarse con la dificultad de los alcohólicos en cambiar su comportamiento, incluso cuando el uso del alcohol les acarrea negativas consecuencias.

El anterior estudio apunta en la misma dirección que la teorización de hoy en día sobre la implicación del alcohol en el principio de adicción ya desde una intoxicación aguda: se sabe que el etanol activa el sistema mesolímbico de recompensa mediado por la liberación de dopamina en el *núcleo accubens*  y la liberación de opioides endógenos. De este modo, la propia sensación de recompensa inducida por el consumo agudo e intensivo de etanol puede llevar a la adicción.

**INTOXICACIÓN AGUDA DE ETANOL Y NEURORREGENERACIÓN**

En otro estudio con ratas jóvenes de laboratorio y exposición aguda a etanol se comprobó que en un margen de sólo dos días de exposición intensiva a etanol se afecta notablemente la neurogénesis del giro dentado (en torno a un 30%). En el adulto, el giro dentado es uno de los dos sitios con neurogénesis activa. Debido a que la función y estructura del hipocampo se nutre de las nuevas neuronas generadas en el giro dentado, éstas intoxicaciones agudas intensivas con etanol afectan notablemente a las funciones hipocampales, como el estado de ánimo y la motivación (lo que explicaría la labilidad emocional) y la memoria, lo cual podría explicar las amnesias lacunares en la intoxicación etílica aguda. Estos efectos son reversibles cuando se restringe la toma de alcohol (puesto que arresta el ciclo celular, no lo detiene indefinidamente), de modo que las células continúan diferenciándose en neuronas, pero las creadas durante la ingesta de etanol tienen una vida media menor.

**EFECTOS DEL ALCOHOL SOBRE EL CEREBRO ADOLESCENTE.**

Durante éste último estudio, realizado en ratas nuevamente, se estudió la degeneración del córtex prefrontal medial y del núcleo basolateral de la amígdala. Está comprobado que durante el periodo comprendido entre la pre-adolescencia y la adultez, se produce un cambio notable en el número de neuronas de de células gliares.

El susodicho experimento administró dosis agudas intraperitoneales de etanol a ratas entre el 35 y 45 día postnatal. Incluyendo a ámbos sexos, se procedió a un periodo de 1 inyección al día, durante dos días consecutivos e incluyendo 1 de descanso; todo esto en un total de 4 ciclos.

Los resultados muestran un descenso significativo en el número de células gliares presentes en el córtex prefrontal, sólo en el cerebro de la rata macho. Esto puede deberse a que durante ésta etapa se produce una característica proliferación de las células gliares en el cerebro masculino, lo que apunta al posible efecto del etanol más como inhibidor de ésta proliferación, que como un neurotóxico.

El decrecimiento de la glia en el córtex prefrontal puede traducirse en una disfunción neuronal y una alteración en el comportamiento a largo plazo, e incluye una menor protección de éstas células a futuras amenazas neurotóxicas, entre las que se incluye al mismo etanol.

La función de esta zona de la corteza cerebral es la denominada función ejecutiva, e incluye el conjunto de habilidades cognoscitivas que permiten la anticipación y el establecimiento de metas, el diseño de planes y programas, el inicio de las actividades y de las operaciones mentales, la autorregulación y la monitorización las tareas, la selección precisa de los comportamientos y las conductas, la flexibilidad en el trabajo cognoscitivo y su organización en el tiempo y en el espacio para obtener resultados eficaces en la resolución de problemas. Así pues, una falta de maduración en la corteza prefrontal a causa del consumo de etanol en la adolescencia puede traducirse en una disfunción irreparable de estos niveles cognoscitivos.

**BIBLIOGRAFÍA:**

* Morris SA, Eaves DW, Smith AR, Nixon K. Alcohol inhibition of neurogenesis: a mechanism of hippocampal neurodegeneration in an adolescent alcohol abuse model. Hippocampus. 2010 May; 20 (5): 596-607.
* Iruarrizaga I, Miguel-Tobal JJ, Cano A. Alteraciones neuropsicológicas en el alcoholismo crónico. Un apoyo empírico a la hipótesis del continuo. Psicothema. 2001; 13 (4): 571-580.
* Estruch R. Efectos del alcohol en la fisiología humana. Adicciones. 2001; 14 (supl 1): 43-61.
* Gisbert Calabui JA. Manual de Medicina Legal y Toxicología.5Ed. Masson.
* Rang HP, Dale MM, Ritter JM et al. Farmacología. 7Ed, Elsevier.
* Obernier J, White A, Swartzwelder H, Crews F. Cognitive deficits and  
  CNS damage after a 4-day binge ethanol exposure in rats. Pharmacol  
  Biochem Behav. 2002; 72:521-32
* Gerlai R, Lahav, Guo S, Rosenthal A. Drinks likea fish: zebra fish  
  (Danio rerio) as a behavior genetic model to study alcohol effects.  
  Pharmacol Biochem Behav. 2000;67:773-82
* W.A. Koss, R.N. Sadowski, L.K. Sherrill, J.M. Gulley, J.M. Juraska, Effects of ethanol during adolescence on the number of neurons and glia in the medial prefrontal cortex and basolateral amygdala of adult male and female rats, Brain Research (2012), doi: 10.1016/j.brainres.2012.05.023