

Neurobiología del Abuso y Dependencia del Alcohol. Conceptos Clínicos, Funcionales y Moleculares

Por Luis Alberto Martínez

Resumen analítico

La dependencia del alcohol es un problema de salud de gran importancia debido a su alta incidencia y a las severas repercusiones físicas, mentales y sociales que genera en los individuos. En los últimos años, gracias al desarrollo del conocimiento en las áreas de genética, biología celular y neurociencias, se ha procurado gran atención a la dilucidación de los factores etiológicos y los mecanismos patogénicos que promueven el abuso y dependencia del alcohol, con la visión de que la descripción detallada de aquellos permita establecer esquemas diagnósticos, terapéuticos y pronósticos apropiados para esta enfermedad adictiva. Alostasia, reforzamiento y neuroadaptación son conceptos fundamentales en el desarrollo de teorías etiopatogénicas de dependencia del alcohol. La conjunción de factores ambientales y la susceptibilidad genética a la dependencia del alcohol altera la homeostasia molecular del sistema de recompensa, que ocupa la vía mesolímbico dopaminérgica y que es modulada por la acción de los sistemas inhibidores y excitadores del sistema nervioso central. Existe evidencia bioquímica, celular, tisular, orgánica y clínica que comprueba este hecho. La terapia de los pacientes con dependencia del alcohol debe, dirigirse a restaurar o prevenir las modificaciones permanentes y nocivas en el sistema nervioso central, concomitantes a los fenómenos alostáticos.

Índice

Resumen analítico	2
Índice	3
Introducción	4
I. La dependencia del alcohol en el contexto clínico	5
A. Uso, abuso y dependencia	5
B. Alostasia	6
C. Refuerzo y Neuroadaptación	7
II. Sustrato morfológico de la dependencia del alcohol	8
A. Evidencia anatomopatológica	8
B. Evidencia neuroradiológica	8
III. Sustrato funcional de la dependencia del alcohol	9
A. Redes neuronales	9
B. Efectos del etanol sobre el sistema de recompensa	10
C. Alostasia y dependencia del alcohol	11
1. Plasticidad del desarrollo	11
2. Potenciación a largo plazo y plasticidad sináptica	11
IV. Sustrato celular y molecular de la dependencia del alcohol	12
A. Sistemas excitadores y sistemas inhibidores	12
1. Ácido gamma aminobutírico	13
2. Glutamato	14
3. Interacción de diversos sistemas neuronales en la dependencia del alcohol	15
V. Sustrato genético de la dependencia del alcohol	16
VI. Conclusiones	19
Fuentes citadas	19
Glosario	22
Anexos	23

Neurobiología del Abuso y Dependencia del Alcohol. Conceptos Clínicos, Funcionales y Moleculares

Introducción

La dependencia del alcohol es un problema de salud de gran importancia debido a su alta incidencia y a las severas repercusiones físicas, mentales y sociales que genera en los individuos. El etanol o alcohol etílico es la droga psicoactiva más utilizada en el mundo y se estima que, aproximadamente 10% de la población mundial tiene problemas de dependencia al alcohol, aunque la incidencia puede ser tan baja como 0.45%, en la población china, y tan alta como 23%, en la población México-americana. La dependencia del alcohol tiene la incidencia más alta entre los desórdenes psiquiátricos. (Tasman y Liebermann) El alcohol produce una alta mortalidad y morbilidad por problemas gastrointestinales, cardiovasculares, pulmonares y neurológicos. La toxicidad directa del alcohol sobre el sistema digestivo puede producir cambio de grasa hepática, hepatitis aguda, cirrosis, pancreatitis y gastritis, además de asociarse a malnutrición y deficiencias vitamínicas. El alcohol también produce cardiomiopatía dilatada y contribuye a hipertensión arterial sistémica al estimular la liberación de catecolaminas. En el sistema nervioso, su efecto general es depresor, al fluidificar las membranas celulares y probablemente facilitando la acción de neurotransmisores inhibidores, como el ácido gama-aminobutírico (GABA). La deficiencia crónica de tiamina, secundaria al alcohol, contribuye a degeneración neuronal, gliosis reactiva y atrofia cerebelar y de los nervios periféricos. Consecuencias clásicas del abuso de alcohol y la concomitante deficiencia de tiamina en el sistema nervioso central, de acuerdo con Cotran, son el síndrome de Wernicke, caracterizado por encefalopatía, ataxia y oftalmoplegia y el síndrome de Korsakoff, en el que los pacientes manifiestan alteración de la memoria y confabulación. (Cotran et al. , “Environmental diseases”) El consumo crónico de alcohol también produce alteraciones conductuales, cognitivas e intelectuales y afecta particularmente las habilidades visuoespaciales y de abstracción.

Además de los problemas digestivos, neurológicos y cardiovasculares, una gran variedad de problemas de salud es consecuencia directa del consumo excesivo de alcohol. El alcohol altera la función del sistema inmune y aumenta la mortalidad por infecciones y cáncer. Los pacientes con dependencia del alcohol muestran cuentas absolutas de linfocitos CD4⁺, CD8⁺ y NK reducidas. El estado de abstinencia aumenta los niveles de monocitos. (Kutscher et al.) Los pacientes con abuso de alcohol son más propensos a contraer infecciones bacterianas y por *M. tuberculosis* y presentan una elevada incidencia de cáncer de la cavidad oral, faríngeo, esofágico y hepático. En el contexto obstétrico y de la reproducción, el alcohol produce malnutrición maternofetal, aborto espontáneo, parto

pretérmino, retraso en el crecimiento intrauterino, síndrome alcohólico fetal y atrofia testicular. El consumo excesivo de alcohol también se asocia a una alta incidencia de accidentes automovilísticos, suicidio, homicidio, alteración de la dinámica familiar y ocupacional, problemas legales y altos costos al sistema de salud (Tasman y Liebermann)

La magnitud y variedad del impacto del abuso y dependencia del alcohol en las diversas esferas humanas estimulan la búsqueda de medidas efectivas para su prevención y tratamiento. En los últimos años, gracias al desarrollo del conocimiento en las áreas de genética, biología celular y neurociencias, se ha procurado gran atención a la dilucidación de los factores etiológicos y los mecanismos patogénicos que promueven el abuso y dependencia del alcohol, con la visión de que la descripción detallada de aquellos permita establecer esquemas diagnósticos, terapéuticos y pronósticos apropiados.

I. La dependencia del alcohol en el contexto clínico

La visión actual del abuso y dependencia del alcohol tiene un enfoque multidimensional biológico, psicológico y social. Toda vez que se cierra la brecha entre neurología y psiquiatría, dos ciencias que tradicionalmente estudiaron fenómenos de la mente y el comportamiento desde dos perspectivas distintas y que inclusive fueron antagónicas, una organicista y la otra animista, se pueden entender mejor los fenómenos adictivos, como la dependencia del alcohol. Antes se atribuía el “alcoholismo” a fenómenos puramente culturales o temperamentales. Hoy, bajo el lente neurobiológico, los individuos dependientes del alcohol padecen una enfermedad con un daño orgánico, objetivo y tangible. Lejos de ser objeto de discriminación y otros castigos sociales, los individuos con problemas de abuso y dependencia del alcohol deben recibir ayuda en el reestablecimiento del equilibrio entre sus organismos y el medio ambiente.

A. Uso, abuso y dependencia

El alcohol es consumido en forma social en muchas regiones y culturas del mundo e incluso niños y adolescentes lo consumen como parte de la alimentación normal, sobre todo en países del Mediterráneo. Se suele utilizar el término “alcoholismo” para referirse, en forma amplia, inespecífica y a veces ambigua a los problemas relacionados con el consumo excesivo de alcohol. Existe un *continuum* en el uso, abuso y dependencia de esta sustancia adictiva. Así, aunque no existen criterios estrictos para separar cada uno de estos tres estados, la regla general es que el patrón de consumo es mayor en el abuso que en el uso y que el patrón de búsqueda de la sustancia aumenta hasta su punto máximo en la dependencia. El abuso del alcohol, o cualquier otra sustancia, implica un patrón de uso

que lleva a una disfunción, sin cumplir criterios para dependencia. (Tasman y Liebermann) La disfunción que genera el alcohol en el comportamiento es de particular interés por su gran complejidad. Autores como Swift, creen que “el alcohol parece activar los mismos mecanismos biológicos de recompensar que son activados por otros estímulos convencionales como comida y actividad sexual.”(Medications and Alcohol Craving, 210) Swift también sustenta que los efectos del alcohol, pueden ser placenteros o no; el efecto predominante depende de la dosis, tiempo después de la ingesta, si la ingesta es crónica o intermitente, las expectativas del bebedor, el contexto en que se consume, la personalidad y su predisposición genética al consumo. (Drug Therapy for Alcohol Dependence, 1482) El abuso termina en intoxicación. Tasman y Liebermann hacen referencia a que de acuerdo con la definición establecida por la Asociación Americana de Psiquiatría en la cuarta versión del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)*, la dependencia del alcohol es una enfermedad crónica resultado de factores genéticos, psicosociales y ambientales, que se caracteriza por tolerancia incrementada a los efectos del alcohol, con síntomas que se presentan ante la abstinencia, independientes de aquellos de la intoxicación (fenómenos biológicos); ausencia de control sobre el hábito de consumo manifestada con ingesta en grandes cantidades y por un periodo largo de tiempo, deseo persistente o intentos infructíferos de reducir o controlar la ingestión y mucho tiempo dedicado a actividades de búsqueda o recuperación de los efectos del alcohol (fenómenos cognitivos); y un consumo continuo a pesar de efectos adversos, como abandono de actividades sociales, ocupacionales o recreativas e ingesta a pesar de tener conocimiento de tener un problema físico, social o psicológico y que es exacerbado por el alcohol (fenómenos conductuales). Estos eventos deben presentarse durante más de un año. (Tasman y Liebermann)

B. Alostasia

La alostasia es un concepto contemporáneo fundamental en el desarrollo de teorías etiopatogénicas de dependencia del alcohol y que establece un vínculo de extrema relevancia entre los aspectos clínicos de dicha dependencia y las teorías biológicas de las adicciones. De acuerdo con Roberts, el consumo excesivo de alcohol induce cambios de la función neuronal a través de los cuales el cerebro trata de adaptarse a la presencia constante y en grandes cantidades del mismo. (102) El estado de intoxicación por el alcohol es un factor más de estrés que el organismo debe afrontar. En toda la economía, se activan mecanismos moleculares, fisiológicos y de conducta que ayudan al cuerpo a adaptarse a esta situación de estrés. Las adaptaciones homeostáticas promovidas ayudan a regresar la estructura y función a sus estados basales. Sin embargo, una adaptación puede resultar en un estado fisiológico nuevo, más allá del rango normal de funcionamiento. Así, la alostasia es “el establecimiento

de un nuevo estado homeostático a través de una modificación funcional.” (Goldman, 843)

Ciertamente, si este nuevo estado homeostático se establece permanentemente, puede ser perjudicial en la función global del individuo y particularmente, en su función mental, predisponiéndolo al desarrollo de enfermedades psiquiátricas, entre ellas, la dependencia del alcohol. De este modo, el concepto de dependencia del alcohol como adicción, tal y como lo sugieren Goldstein y Volkow, le caracteriza como una enfermedad cerebral multifactorial y compleja que es resultado de estados de intoxicación recurrentes y se caracteriza por la pérdida de estados motivacionales y de comportamientos autodeterminados que son sustituidos por fórmulas automáticas de respuesta al estrés y que son dirigidas por sentidos y por los sistemas de recompensa (Goldstein y Volkow. Este estado es modulado por factores ambientales (voluntad, el estilo de vida y el costo y disponibilidad del alcohol) ontogénicos y genéticos.

C. Refuerzo y Neuroadaptación

En el estudio de la adicción al alcohol se consideran dos grandes componentes, uno conductual y otro, su reflejo a nivel celular, que explican el comportamiento: refuerzo y neuroadaptación. Al respecto, Roberts menciona que el refuerzo es un constructo teórico que establece que un estímulo no condicionado (como puede ser el efecto de una intoxicación o abstinencia) o condicionado (parafernalia de búsqueda) es capaz de incrementar la probabilidad de una respuesta (consumo). El refuerzo puede ser positivo (querer tener euforia) o negativo (querer mitigar el dolor). El refuerzo explica la respuesta aprendida que relaciona la percepción del alcohol y su ambiente con una experiencia placentera, de tal forma que se desarrolla un deseo consciente por beber alcohol, anhelo o antojo (*craving*). La neuroadaptación es un evento orgánico que incluye los cambios alostáticos moleculares, celulares y en las redes neuronales que promueven el refuerzo. La neuroadaptación era ignorada en el pasado, pero hoy es el eje alrededor del cual giran la mayor parte de las especulaciones científicas a cerca de las causas de la dependencia del alcohol. (Roberts)

Tanto el refuerzo como la neuroadaptación promueven la respuesta inicial al alcohol y establecen la búsqueda o antojo a largo plazo que caracterizan la adicción. Los cambios alostáticos subyacentes pueden ser permanentes y pueden manifestarse en comportamientos degenerados como 1) consumo compulsivo, o un consumo que ocurre aun cuando ya no se percibe la droga como algo placentero o cuando se presentan efectos físicos adversos; 2) sensibilización o incremento en la respuesta a la droga, después de exposición repetida y 3) contraadaptación, el proceso mediante el cual se desarrollan mecanismos que contrarrestan los efectos causados por la alostasia, como la tolerancia

(reducción del efecto de la droga con unos repetido) y el síndrome de abstinencia. En la abstinencia, el estado de equilibrio que alcanzan las altas concentraciones tisulares de alcohol y los circuitos neuronales modificados sufren una disrupción (cuando el organismo se deja de exponer al alcohol) que culmina en disforia, anhedonia, ansiedad e irritabilidad. A su vez, estos factores adicionales de estrés representan un factor no condicionado que crea un deseo de consumo ante la ansiedad e hiperexcitabilidad, aumenta el anhelo o antojo y fomenta la conducta de búsqueda y consumo de alcohol. El individuo vuelve a beber y se produce lo que clínicamente se conoce como recaída (reinicio del consumo excesivo de alcohol después de un periodo prolongado de abstinencia.)

II. Sustrato morfológico de la dependencia del alcohol

A. Evidencia anatomopatológica

Desde hace más de 100 años se han descrito diversas lesiones neuropatológicas características en pacientes con historia de abuso o dependencia del alcohol, que sugieren un sustrato neuroanatómico específico que podría explicar los fenómenos clínicos característicos de estos padecimientos. Como Goldstein menciona, mucho tiempo antes del desarrollo de las teorías alostáticas del efecto del alcohol en el sistema nervioso central, ya se había reportado la constancia en la pérdida de volumen en el lóbulo frontal en pacientes con historia de abuso o dependencia al alcohol, cocaína y heroína. (Goldstein) Además, en pacientes con exposición crónica al alcohol se ha reportado “atrofia del vermis cerebelar superior ventriculomegalia, agrandamiento de las cisuras y pérdida del volumen de la corteza y la sustancia blanca subcortical, con aumento concomitante del volumen de líquido cefalorraquídeo.” (Netrakom et al.) Clásicamente se ha descrito la presencia de lesiones quísticas y reducción del tamaño de la porción anterior del cuerpo calloso en pacientes con historia de ingesta de grandes cantidades de vino tino, cuadro conocido como síndrome de Marchiafava-Bignami. Netrakom et al. deja ver la importancia del cuerpo calloso al mencionar que contiene las fibras axonales originadas de la capa III de células piramidales. Así, el área transversal del cuerpo calloso puede ser considerada como un marcador de muerte neuronal cortical; se ha reportado una reducción del tamaño del cuerpo calloso que se correlaciona con el tiempo de consumo crónico de alcohol. (Netrakom et al.)

El síndrome de Wernicke se asocia a atrofia de cuerpos mamilares, mientras que la psicosis de Korsakoff se asocia a ventriculomegalia y aumento del tamaño de la cisura interhemisférica.

2.2. Evidencia neuroradiológica

Los avances en el área de diagnóstico por imagen, como el uso de la tomografía por emisión de positrones y la tomografía por emisión de fotones simples, también han permitido un análisis más o

menos detallado de la topografía de la disfunción del sistema nervioso en pacientes con abuso y dependencia al alcohol y sus fenómenos asociados, como intoxicación y abstinencia. Durante la intoxicación alcohólica se ha apreciado reducción general de la tasa metabólica cerebral de glucosa no asociada a un decremento en el aporte sanguíneo cerebral, especialmente en regiones corticales y cerebelares y con mínima afección en los ganglios basales y el cuerpo caloso. Además, se ha reportado un “aumento del flujo cerebral en la corteza prefrontal, sobre todo cuando los pacientes manifiestan euforia, se perciben intoxicados a sí mismos o muestran conductas asociadas a refuerzo.” (Goldstein y Volkow) Netrakom et al. Continúan mencionando que el patrón metabólico que se obtiene por imagen en casos de abuso o dependencia crónica del alcohol semeja la distribución de receptores de benzodiazepinas, por lo que “se ha llegado a pensar que el alcohol potencia la actividad de estos receptores.” (Netrakom et al.) Cantidades moderadas de alcohol aumentan la irrigación a la corteza prefrontal. En pacientes con síndrome de Korsakoff se ha reportado una disminución del metabolismo cerebral y flujo sanguíneo en el cíngulo y el precúneo. Se cree que la alteración de la memoria se debe a una desconexión del cíngulo con estructuras subcorticales. En pacientes con degeneración cerebelar secundaria a toxicidad por alcohol, se aprecia una disminución del metabolismo en el vermis cerebelar superior y la corteza frontal media. Los estudios funcionales de imagen durante periodos de abstinencia muestran un decremento del metabolismo basal cerebral global y de la perfusión cerebral. La disminución del metabolismo y flujo es especialmente marcada en los lóbulos frontales y se cree que se deba a efectos tóxicos subagudos del alcohol en la microcirculación cerebral y en parénquima cortical y subcortical.

Los cambios morfológicos macroscópicos mencionados, y sobre todo los cambios funcionales, son evidencia de que: 1) existe un efecto tóxico del alcohol sobre el parénquima cerebral con cierta predilección por los lóbulos frontales; 2) los cambios alostáticos inducidos por el alcohol que ocurren a nivel celular y molecular afectan las redes neuronales que se encuentran, parcial o totalmente, en esta región neuroanatómica y 3) los lóbulos frontales participan en el desarrollo de los fenómenos biológicos, cognitivos y conductuales que caracterizan el abuso y la dependencia del alcohol (intoxicación, abstinencia, tolerancia, búsqueda, antojo, sensibilización y consumo compulsivo).

III. Sustrato funcional de la dependencia del alcohol

A. Redes neuronales

Un circuito o red neuronal es un grupo de neuronas interconectadas que transmiten información relacionada a una misma función. Se han descrito redes neuronales cuyo daño se asocia a

manifestaciones clínicas específicas, como la red motora o la red somatosensorial, con localización principal en la región perirrolándica o la red perisilviana del lenguaje, que incluye las áreas de Broca y de Wernicke. Los circuitos que participan en los aspectos motivacionales y emocionales del comportamiento se sitúan anatómicamente en el sistema límbico. Uno de los circuitos descritos en el sistema límbico es el circuito de recompensa, el cual se ha asociado a fenómenos adictivos. El sistema de recompensa utiliza el circuito mesolímbico dopaminérgico, que se origina en el tegmentum ventral y que emite proyecciones al núcleo accumbens, el tubérculo olfatorio, la amígdala y la corteza frontal, además del circuito talamoorbitofrontal y el cíngulo anterior.

B. Efectos del etanol sobre el sistema de recompensa

Así, se puede decir que la dependencia del alcohol es un trastorno biológico y del comportamiento por una disfunción del sistema cerebral de recompensa. En términos generales, el efecto del alcohol sobre el sistema es su activación. Sin embargo, también induce cambios en su estructura e incluso su destrucción. De acuerdo a Goldstein y Volkow, el alcohol aumenta los niveles de dopamina en las regiones límbica y frontal y se cree que esta hiperexcitación induce los fenómenos conductuales que caracterizan la dependencia. La activación de la vía mesolímbica dopaminérgica, sobre todo la del núcleo accumbens y la amígdala, al conjugarse con la función cerebral total, media los efectos placenteros del alcohol, además de los estados de intoxicación, sensibilización y el refuerzo y respuestas condicionadas asociadas con el anhelo o antojo. (Goldstein y Volkow) Finalmente, Swift aporta que los niveles elevados de dopamina se asocian al deseo de consumir el alcohol y se asocian al hecho de que la vista, los sonidos y el olor asociados al alcohol desencadenen, el antojo y la búsqueda de la sustancia. (Medications and alcohol craving)

Si bien la hiperexcitación de la red de recompensa puede explicar la adicción al alcohol, una disfunción parcial del sistema no desencadena una respuesta particular. Por ejemplo, la destrucción de las terminales dopaminérgicas no altera el patrón de consumo de alcohol en modelos animales de dependencia del alcohol. Ello da cuenta de la simplicidad en que se puede caer si se trata de explicar la adicción al alcohol considerando únicamente la vía mesolímbica dopaminérgica. De hecho, los fenómenos clínicos que caracterizan la dependencia se han asociado a activación, no tan bien descrita, de vías nerviosas y ejes endocrinos adicionales. El consumo compulsivo “se asocia a la activación de circuitos serotoninérgicos y glutamatérgicos en el cíngulo y el circuito talamoorbitofrontal.” (Goldstein y Volkow) Además, “los sistemas serotoninérgico y de opioides se asocian al refuerzo positivo.” (Drug Therapy for Alcohol Dependence) Además, los pacientes con intoxicación y abstinencia muestran

niveles elevados de cortisol plasmático que se reducen a niveles subnormales después del estado agudo de abstinencia. Los niveles altos de cortisol se asocian a aumento de la actividad motora en pacientes con intoxicación. El eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, a través de liberación de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) por el hipotálamo y la amígdala en situaciones de estrés (incluyendo los períodos de abstinencia) produce sensibilización a los efectos del alcohol. Así mismo, durante la abstinencia se ha descrito una leve elevación de los niveles de catecolaminas y de la prolactina.

C. Alostasia y dependencia del alcohol

Es claro que, como menciona Swift, el consumo repetido sensibiliza al sistema mesolímbico dopaminérgico hasta el desarrollo de la dependencia. (Drug Therapy for Alcohol Dependence) La dependencia, en el contexto de las redes neuronales, se desarrolla a través de fenómenos de neuroadaptación. Todas las células del sistema nervioso tienen la capacidad de activar estrategias alostáticas. La habilidad de las células cerebrales para adaptarse se denomina plasticidad. Existen diversos tipos de plasticidad: Plasticidad del desarrollo, potenciación a largo plazo y plasticidad sináptica.

1. Plasticidad del desarrollo

La plasticidad del desarrollo se lleva a cabo en etapas iniciales de la ontogenia del sistema nervioso y consiste en la migración neuronal que ocurre en presencia del factor de estrés (alcohol) a regiones cerebrales específicas y que forman conexiones que persisten a lo largo de la vida del individuo. Estas conexiones pueden ser nocivas y pueden generar patrones de conducta patológicos, como es el caso de la dependencia. Un ejemplo asombroso de la plasticidad del desarrollo en relación con la dependencia del alcohol es que el destete temprano se asocia a un riesgo aumentado de manifestar dependencia del alcohol en la edad adulta. Estudios en animales indican que existe una disrupción de las vías dopaminérgicas cuando se lleva a cabo un destete temprano. Es interesante que estas vías afectadas por el destete temprano se asocian no sólo a riesgo de dependencia del alcohol, sino al desarrollo de los sistemas que median el aprendizaje, el apetito y la resistencia al estrés. (12)

2. Potenciación a largo plazo y plasticidad sináptica

Otro tipo de plasticidad es la potenciación a largo plazo. La potenciación a largo plazo se lleva a cabo en organismos con desarrollo completo o casi completo y consiste en la formación de sinapsis específicas y muy estables sólo después de estímulos repetidos. La plasticidad a largo plazo es el

mecanismo de modificación que subyace en el desarrollo de la memoria y otras funciones cognitivas superiores. Por último, la plasticidad sináptica es el arreglo sináptico que ocurre después de que una célula es dañada por el efecto tóxico del alcohol y que es desempeñado por las neuronas circundantes. (3)

La plasticidad, como evento alostático, es de especial interés pues depende de eventos celulares y moleculares que han podido ser vislumbrados y estudiados gracias a avances científicos recientes. Estos cambios moleculares y celulares pueden tener una manifestación clínica directa. El conocimiento de este hecho ha creado un nexo sinérgico entre las neurociencias y la psiquiatría en el estudio de los desórdenes del comportamiento, específicamente, el uso y la dependencia de sustancias como el alcohol.

IV. Sustrato celular y molecular de la dependencia del alcohol

El alcohol tiene un efecto importante sobre modulación de varias moléculas que incluyen dopamina, gaba, glutamato, serotonina adenosina, norepinefrina, péptidos opioides y sus receptores membranales. La administración de etanol induce la liberación de GABA, glutamato, dopamina, péptidos opiáceos y serotonina. (1) Estos neurotransmisores son importantes en el circuito límbico de recompensa. De este modo, los fenómenos conductuales de la dependencia del alcohol son de interés no sólo en la anatomía patológica, sino también en la patología molecular.

A. Sistemas excitadores y sistemas inhibidores

El alcohol produce un efecto tóxico en las neuronas al hacer sus membranas celulares más propensas a responder a estímulos electroquímicos. El efecto tóxico del alcohol se traduce en hiperexcitabilidad celular. Gonzales y Jaworski mencionan que las neuronas excitadas muestran una tasa elevada de liberación de los diferentes neurotransmisores, lo que produce un aumento de la actividad en toda una red neuronal o incluso en todo el cerebro. Este evento electrofisiológico es responsable del síndrome clínico de intoxicación. Además, el aumento en la excitotoxicidad promueve la muerte neuronal en el alcoholismo crónico. (124) En respuesta, el organismo busca formas de inhibir los efectos tóxicos. Así, alostasia en el nivel molecular, se traduce principalmente, en cambios en la producción y liberación de neurotransmisores o en la expresión de sus receptores en la membrana plasmática, que permiten que cada célula tenga una respuesta menor ante la gran concentración de neurotransmisores en las hendiduras sinápticas. Estos cambios implican la activación de mecanismos

que suprimen las regiones genómicas codificadores de los diferentes péptidos que se encargan del ensamblaje de los neurotransmisores o los receptores. El resultado final es una menor excitación celular. El despliegue de este mecanismo y su resultado es el causante de la tolerancia al alcohol, en la que se requieren mayores concentraciones de alcohol para producir la misma respuesta clínica observada antes del establecimiento de la alostasia.

El nuevo equilibrio se mantiene siempre y cuando las concentraciones de etanol continúen siendo las mismas. La caída abrupta de la concentración de etanol es capaz de desestabilizar, una vez más el equilibrio de la red neuronal. Al desaparecer el estímulo tóxico del alcohol, la tasa de liberación de neurotransmisores disminuye, pero la población neuronal ha perdido la facultad de responder a dicha concentración de agentes neuroquímicos, pues hay depleción de los receptores membranales. En respuesta, la producción y liberación de neurotransmisores vuelve a aumentar, aun en ausencia del alcohol y se establece un nuevo estado de hiperexcitabilidad, tangible clínicamente como síndrome de abstinencia. (Figura 1)

En el desarrollo de los eventos asociados a la dependencia del alcohol, además de la actividad dopaminérgica de la vía mesolímbica, encargada del sistema de recompensa, es crucial la interacción de los dos principales sistemas de neurotransmisores en el sistema nervioso, uno excitador (glutamato) y otro inhibidor (ácido gamma aminobutírico).

B. Ácido gamma aminobutírico

El ácido gamma aminobutírico (GABA) es el principal neurotransmisor inhibidor del sistema nervioso central en los vertebrados y ejerce su función a través de dos tipos de receptores: GABA A y GABA B. Zorumski describe a este complejo macromolecular conducto de cloro receptor de GABA A como una “glucoproteína heterooligomérica que consta de cinco o más subunidades que expanden la membrana.” (1150). Cuando un agonista se une al receptor, aumenta la probabilidad de apertura de un poro iónico selectivo para el cloro, lo que permite el ingreso de este ión al ambiente intracelular, disminuyendo el potencial de membrana y haciendo a la célula menos excitable. El receptor GABA A es sitio importante de acción de agonistas como barbitúricos, benzodiazepinas, anestésicos esteroideos y etanol. De esta manera, el alcohol también produce efectos nocivos al interactuar con los sistemas GABAérgicos. Es probable que los efectos sedantes del alcohol se deban a su acción agonista en los receptores de GABA. Un área importante de interacción entre el sistema GABAérgico y el alcohol se encuentra en núcleo central de la amígdala, parte del sistema de recompensa. Roberts y Koob creen que el resultado de la interacción coadyuva en el establecimiento de los fenómenos de refuerzo y

neuroadaptación, sobre todo, los asociados a abstinencia. (105) Además, algunas otras sustancias agonistas, como las benzodiazepinas y los barbitúricos pueden mostrar tolerancia (requerir una dosis mayor a la usual) ante niveles elevados crónicos de alcohol, debido a que los tres tipos de sustancias son capaces de actuar sobre el mismo receptor.

C. Glutamato

Por otra parte, el glutamato es el principal neurotransmisor excitador del sistema nervioso central. El glutamato ejerce su acción a través de tres tipos de receptores: El receptor tipo AMPA, tipo kainato y tipo NMDA. Los dos primeros son receptores ionotrópicos que permiten el ingreso de iones de sodio. El receptor NMDA se asocia a actividad metabotrópica y permite el paso de iones de sodio y calcio. El receptor de NMDA requiere, para su activación, de un estímulo previo iniciado por un receptor AMPA/kainato contiguo. El receptor de glutamato NMDA juega un papel importante en el control de la habilidad del cerebro para adaptarse a influencias ambientales y genéticas. Se cree que “el NMDA interviene activamente en la plasticidad neuronal, sobre todo la potenciación a largo plazo.” (Gonzales y Jaworski, 122)

La interacción del alcohol con el sistema glutamatérgico es trascendente. El alcohol es capaz de inhibir el flujo iónico en el receptor NMDA, sobre todo, como mencionan Gonzales y Jaworski, si contiene la subunidad NR2B (124). Gonzales y Jaworski suponen además que la inhibición por alcohol puede producir el síndrome alcohólico fetal o producir problemas de aprendizaje, pérdida neuronal y algunas manifestaciones del síndrome de abstinencia. (121)

Por otro lado, un fenómeno constante ante concentraciones elevadas crónicas de alcohol es el aumento de la expresión de receptores de glutamato. Según Gonzales y Jaworski, la exposición crónica eleva la expresión de mRNA y productos de subunidades del receptor NMDA. (121) Esto es contrario a lo que ocurre durante la etapa embrionaria, pues el alcohol es capaz de interrumpir la formación de receptores de NMDA. A través de su acción sobre el receptor NMDA, el alcohol puede evitar la potenciación a largo plazo, repercutiendo en el desarrollo de las funciones cerebrales superiores. Además, irrumpiendo en el sistema de plasticidad neuronal, se asocia a las manifestaciones del síndrome de abstinencia y a la sensibilización, de acuerdo a Roberts y Koob. (105)

D. Interacción de diversos sistemas neuronales en la dependencia del alcohol

Una visión a bajo aumento de los eventos celulares y moleculares que ocurren en la dependencia del alcohol permite identificar a la vía dopaminérgica, como elemento central en el sistema de recompensa regulado activamente por los sistemas activadores e inhibidores (glutamatérgico y GABAérgico).(9) La intoxicación etílica induce hiperactividad del sistema dopaminérgico. La respuesta compensadora del sistema nervioso central es aumentar la actividad del sistema GABA y disminuir la liberación de glutamato. Como fenómeno asociado, hay regulación a la baja de los receptores de GABA y regulación a la alta de receptores de glutamato. Durante la abstinencia la liberación de GABA disminuye y la del glutamato aumenta y con ello hay activación de la vía de recompensa. El escenario molecular para la pervisión de la conducta asociada a la ingesta de alcohol se ha montado.

Sin embargo, a pesar de explicación tripartita de la adicción al alcohol. Los eventos bioquímicos, no son tan simples. Muchos otros sistemas de neurotransmisores, como el de la serotonina, los opioides y otros, también causan disrupción de las redes neuronales asociadas a la dependencia. Swift cree que la serotonina ayuda a regular los ritmos del organismo, el apetito, la sexualidad, la motivación y las emociones. (Medications and Alcohol Craving, 210) Según Lichterman et al. se han reportado bajos niveles de recambio de serotonina en pacientes intoxicados por alcohol y “se pueden detectar elevados niveles de metabolitos de serotonina en su líquido cefaloraquídeo, hecho que se además se asocia comportamiento impulsivo” (Lichtermann et al.). Tanto los opiodes como la serotonina regulan la actividad dopaminérgica en el núcleo accumbens. Esta regulación, a su vez, se encuentra bajo el efecto de los neurotransmisores excitadores e inhibidores. Según Lichtermann, los pacientes con dependencia del alcohol también presentan bajos niveles de transportadores de serotonina, aunque es incierto si este es un fenómeno causante de una disrupción en las redes neuronales o tan solo una respuesta de regulación a la baja. (Lichtermann et al.) Los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina apaciguan el antojo. En resumen, a través de sus distintos receptores, la serotonina participa en la modulación del consumo, la intoxicación, la tolerancia, la abstinencia y el refuerzo. Por otra parte, la mejoría clínica que presentan los pacientes con dependencia del alcohol al ser expuestos a farmacoterapia con opiodes es una evidencia de la importancia que tienen estos compuestos en los eventos adictivos. Los agonistas de los receptores μ inducen, entre otras respuestas biológicas, un aumento en el consumo de alcohol. Por su parte los antagonistas son capaces de disminuir el consumo. La naltrexona es un antagonista μ que modifica el patrón de consumo, controla el comportamiento de búsqueda y previene las recaídas en pacientes dependientes. La

naltrexona, de acuerdo al artículo sobre terapia farmacológica de Swift, inhibe la liberación de dopamina en el núcleo accumbens y evita el síndrome de abstinencia. (Therapy for Alcohol Dependence, 1487) Dado que compuestos antagonistas como la naltrexona reducen el refuerzo positivo y placentero y reducen el antojo, se puede especular que los opiodes endógenos cumplen un papel importante en la activación del sistema de recompensa. Otros compuestos como la hormona liberadora de corticotropina, la vasopresina (Goldman y Barr, 844) y el neuropéptido Y (Lappalainen et al.) también han sido involucrados en la patogenia molecular de la dependencia del alcohol. (Tabla 1, Figura 2)

V. Sustrato genético de la dependencia del alcohol

Más allá de los eventos biomoleculares que se observan como resultado del consumo del alcohol en el contexto de dependencia, se ha demostrado que pueden existir ciertas condiciones moleculares que predisponen al desarrollo de la misma. Enoch y Goldman mencionan que, en general, los desórdenes adictivos tienden a recurrir en familias. (Enoch y Goldman) Particularmente, la heredabilidad de la dependencia y el abuso del alcohol llega a ser hasta de 50% a 60%. Esta heredabilidad es comparable a la de otras enfermedades importantes en salud pública como diabetes tipo 2 y cáncer. (Lappalainen et al.) Algunos estudios en gemelos han demostrado que los factores genéticos juegan un papel importante en el desarrollo del abuso o dependencia del alcohol, aun más que los factores ambientales. (Prescott y Kendler) Esta evidencia es una razón de peso más para cambiar los paradigmas a través de los cuales se ponía en tela de juicio la conducta de los pacientes adictos.

Existen regiones del genoma en animales y en el hombre que se han asociado a comportamientos de abuso y dependencia del alcohol. Sin embargo, es poco probable que un solo gen sea culpable de la dependencia del alcohol y que, en cambio, sea efecto de alteraciones de varios genes en varios cromosomas. Los únicos genes asociados determinantemente con riesgo para desarrollar alcoholismo son aquellos asociados con enzimas que metabolizan el etanol, como la alcohol deshidrogenasa y la acetaldehído deshidrogenasa. Sin embargo, Lappalainen et al. cree que mutaciones en estos genes sólo explican una pequeña proporción del riesgo de alcoholismo en población de descendencia Europea o Africana. (Lappalainen et al.)

La heredabilidad del alcoholismo de inicio temprano y severo es mayor que el alcoholismo de inicio tardío. Se ha estimado que existe siete veces más riesgo de alcoholismo en familiares de primer

grado de alcohólicos, sobre todo si son hombres. Según Enoch y Goldman, un factor que predispone al abuso y dependencia del alcohol es la variante genética que determina las enzimas que metabolizan el alcohol. (Enoch y Goldman) El metabolismo del alcohol incluye oxidación a acetaldehído por la alcohol deshidrogenasa y a acetato por la aldehído deshidrogenasa. Los alelos aberrantes de la aldehído deshidrogenasa, que promueven la acumulación sistémica del acetaldehído al disminuir su transformación, protegen contra el desarrollo de alcoholismo. Cotran et al. Menciona que 50% de la población china y japonesa presenta un polimorfismo que reduce la actividad de esta enzima. (Cotran et al. “Environmental diseases”) Por otro lado, las mujeres, con incidencia de dependencia al alcohol significativamente menor que los varones, parecen tener mayor sensibilidad a los efectos del alcohol, debido a la mayor proporción de grasa corporal y una masa corporal menor que eleva la concentración sanguínea de alcohol. Además, las mujeres presentan un menor metabolismo de primer paso del alcohol, debido a menor oxidación gástrica del mismo. De acuerdo con Swift, el disulfiram es un fármaco que inhibe la aldehído deshidrogenasa y se usa clínicamente para disminuir el patrón de consumo de los pacientes con dependencia. (Therapy for alcohol dependence, 1489) Aunque se ha demostrado que no es mejor que placebo, en estudios comparativos y que pudiera actuar a través de sugestión.

El acetaldehído, al acumularse en el organismo induce taquicardia, rubor, disnea, náusea y vómito. La reducción en la incidencia de la dependencia de alcohol en pacientes con polimorfismo de la aldehído deshidrogenasa puede atender a la aversión que generan estos síntomas. Por tal motivo, en mujeres, en personas con polimorfismos de las enzimas que metabolizan en alcohol o en personas en tratamiento con disulfiram, hay una menor exposición a concentraciones importantes y permanentes de etanol y los mecanismos alostáticos y la disfunción de la vía de recompensa jamás se desarrolla. Esto incita a pensar que, si bien existe un factor genético que origina dependencia, este factor representa más una predisposición o vulnerabilidad, que una aberración molecular con repercusiones en la función celular y de las redes neuronales *per se*. Este concepto es sustentado por la observación de Cloninger de la existencia de dos tipos de “alcoholismo”, que se basan en características de personalidades con dos substratos neuroquímicos y genéticos diferentes. Para Cloninger el alcoholismo de tipo I se observa en pacientes con inicio tardío de dependencia en su vida, que rápidamente generan tolerancia y se caracterizan por manifestar sentimientos de culpa y ansiedad prominentes. Este tipo de dependencia es determinado por el medio, predominantemente. Por el contrario, existe un grupo de pacientes cuya dependencia es de inicio temprano, se caracterizan por ser agresivos, manifestar bajos niveles de culpa, mostrar independencia de recompensas en su conducta y buscar afrontar retos nuevos. Este es el

alcoholismo tipo 2 y se limita a varones únicamente. Cloninger propuso que este segundo tipo de alcoholismo es determinado por factores hereditarios, sobre todo. (Tasman y Liebermann)

Adicionalmente, un segundo mecanismo genético específico que afecta el riesgo para dependencia del alcohol, y que sustenta la teoría de susceptibilidad a la misma, es la presencia del alelo Leu7Pro del gen del neuropéptido Y. El neuropéptido Y es un péptido de 36 aminoácidos asociado a la regulación del apetito, recompensa, ansiedad y balance energético. La frecuencia del alelo Pro7 es más alta en pacientes con dependencia al alcohol, que en pacientes normales. Los ratones *knockout* para el gen del neuropéptido Y prefieren más soluciones de alcohol que agua y son menos sensibles a los efectos hipnóticos y sedantes del alcohol. Los expertos en la función del neuropéptido Y creen que el polimorfismo Leu7Pro afecta el procesamiento intracelular del pre-proneuropéptido Y y la liberación del neuropéptido Y maduro.(Lappalainen et al.) No existe evidencia de que el alelo Pro7 y su asociación a la dependencia al alcohol se deba a una asociación con una comorbilidad psiquiátrica, por lo que este polimorfismo puede representar una característica genotípica (propia del “alcoholismo” de tipo 2) que predisponga al desarrollo de dependencia del alcohol.

Otros estudios con ratones *knockout* han detectado múltiples loci de características cuantitativas para sensibilidad a la abstinencia y uso de alcohol, aunque no con tanta contundencia. Por ejemplo, el gen que se asocia a hipotermia inducida por alcohol y su abuso se hallan en el cromosoma 9 cerca de los genes para los receptores 5HT-1B de la serotonina y D2 de dopamina (Enoch y Goldman) Genes asociados a dependencia se han localizado en el brazo corto del cromosoma 11, cerca de los genes del receptor dopaminérgico DRD4 y del gen de la tirosina hidroxilasa y en el brazo largo del cromosoma 4, cerca del gen del receptor de GABA A. Otros genes probablemente asociados a la dependencia del alcohol, según Goldman y Barr, son los genes de los receptores de opioides, situados en los cromosomas 1, 7 y 2 y los genes de los receptores *crhr1* y *crhr2* de la hormona liberadora de corticotropina (844)

En conclusión, la dependencia del alcohol no puede definirse en términos de una entidad monogénica, aunque es indudable la importancia de un componente genético en la predisposición al desarrollo de un patrón de consumo que cumpla los criterios diagnósticos para dependencia. No se puede negar tampoco que, a medida que se lleven a cabo más asociaciones entre los componentes genéticos, moleculares y celulares, la dependencia del alcohol podrá ser mejor caracterizada.

6. Conclusión

La dependencia del alcohol es un fenómeno clínico importante por su frecuencia y sus importantes repercusiones en el organismo. La dependencia del alcohol ha podido ser comprendida gracias a las aportaciones de la neurobiología. Gracias a ella, hoy se sabe que la dependencia del alcohol se caracteriza por eventos bioquímicos, celulares y funcionales específicos que afectan, primordialmente, los sistemas de recompensa y que son resultado de un genotipo particular. El espectro de los fenómenos clínicos asociados a la dependencia del alcohol es influenciado por la estructura y distribución de todos y cada uno de los elementos biomoleculares que integran las diversas redes neuronales. Más aun, el espectro clínico depende de la expresión e interacción, en diversas combinaciones genéticas, de estructuras proteicas con funciones diversas (enzimas, neurotransmisores, receptores) y con variedades estructurales y funcionales. La terapia de los pacientes con dependencia debe, entonces, dirigirse a restaurar o prevenir las modificaciones permanentes y nocivas inducidas. Además de modificar la función del sistema de opiodes, como se hace en la actualidad, se puede obtener un gran beneficio usando agentes farmacológicos, como la tiaprida o el acamprosato, que funjan como agonistas o antagonistas directos en los sistemas dopaminérgico, serotoninérgico y glutamatérgico. Ello maximizaría el control sintomático y modificaría la historia natural de la enfermedad. A medida que se establezcan asociaciones más importantes entre ciertos polimorfismos y la dependencia al alcohol, el diagnóstico genético permitirá dar un paso aun más grande, al dejar de lado la rehabilitación y procurar, sobre todo, la prevención de este padecimiento.

Fuentes citadas

Cotran, RS, Kumar V y Collins T. Robbins Pathologic Basis of Disease. 6a ed. Philadelphia: W.B.

Saunders. 1999. MDConsult. 23 de oct. 2002. <[/das/book/view/23359440/891/1.html/top](#)>

Enoch, MA y Goldman D. "Genetics of alcoholism and substance abuse." *Psychiatric Clinics of North America* Jun 1999. Octubre 2002.

<<http://home.mdconsult.com/das/journal/view/23359440/N/10752969?ja=145614&PAGE=1.html&sid=139803016&source=MI>>

Goodwin DW, Gabrielli WF, Penick EC, Nickel EJ, Chhibber S, Knop J y Jensen P. "Brest-Feeding and Alcoholism: The Trotter Hipótesis". *American Journal of Psychiatry*. Abril 1999: 650-652

Goldman D y Barr CS. "Restoring the addicted brain." *New England Journal of Medicine*. Septiembre 2002:843-845

- Goldstein RZ, Volkow ND. "Drug Addiction and Its Underlying Neurobiologic Basis: Neuroimaging Evidence for the Involvement of the Frontal Cortex." *American Journal of Psychiatry*. Octubre 2002. Biblioteca Digital. < <http://biblioteca.itesm.mx/cgi-bin/nav/salta?cual=pqj:34646>>
- Gonzales RA, Jaworski, JN. "Alcohol and glutamate." *Alcohol Health & Research World*. Febrero 1997:120-128
- Kutscher S, Heise DJ, Banger M, Saller B, Michel MC, Gastpar M, Schedlowski M y Exton MS. "Concomitant Endocrine and Immune Alterations during Alcohol Intoxication and acute Withdrawal in Alcohol-Dependent Subjects." *Neuropsychobiology*. 2002. Biblioteca digital. Octubre 23 de 2002. < <http://biblioteca.itesm.mx/cgi-bin/nav/salta?cual=pqj:37874>>
- Lappalainen J, Kranzler HR, Malison R, Price LH, Van Dyck C, Rosenheck RA, Cramer J, Southwick S, Charney D, Krystal J, Gelernter J. "A functional Neuropeptide Y Leu7Pro polymorphism associated with alcohol dependence in a large population sample from the United States." *Archives of General Psychiatry*. Septiembre 2002. Biblioteca digital. Octubre 24 2002. < <http://proquest.umi.com/pqdweb?Did=000000187358561&Fmt=4&Deli=1&Mtd=1&Idx=3&Sid=3&RQT=309&L=1>>
- Lichtermann D, Hranilovic D, Trixler M, Franke P, Jernej B, Delmo CD, Knapp M, Schwab SG, Maier W y Wildenauer DB. "Support for Allelic Association of a polymorphic site in the promoter region of the serotonin transporter gene with risk for alcohol dependence." *American Journal of Psychiatry*. 2000. Biblioteca digital. 23 de octubre de 2002. < <http://biblioteca.itesm.mx/cgi-bin/nav/salta?cual=pqj:28648>>
- Prescott CA y Kendler KS. "Genetic and Enviromental Contributions to alcohol abuse and dependence in a population-based sample of male twins." *American Journal of Psychiatry*. Enero 1999. Biblioteca digital. 24 de octubre 2002. < <http://biblioteca.itesm.mx/cgi-bin/nav/salta?cual=bases:15>>
- Roberts, AJ y Koob GF. "Neurobiology of addiction." *Alcohol Health & Research*. Septiembre 1997: 101-107
- Swift, RM. "Drug Therapy for Alcohol dependence." *New England Journal of Medicine*. Mayo 1999: 1482-1491
- Swift RM. "Medications and Alcohol Craving." *Alcohol Health & Research*. Febrero 1999:207-214
- Netrakom P, Krasuski JS, Miller NS, O'Tuama LA. "Structural and functional neuroimaging findings in substance-related disorders." *Psychiatric Clinics of North America*. 1999. MDConsult. 25 de octubre 2002.

[http://home.mdconsult.com/das/journal/view/23360941/N/10752971?ja=145616&PAGE=1.html
&sid=139809394&source=MI](http://home.mdconsult.com/das/journal/view/23360941/N/10752971?ja=145616&PAGE=1.html&sid=139809394&source=MI)

Tasman A, Kay J y Liebermann JA. *Psychiatry*. Philadelphia: Harcourt-Brace Saunders. 1997.

MDCConsult. Oct. 2002 <<http://home.mdconsult.com/das/book/23359440/view/885>>

Zorumski C. "Insights Into the Structure and Function of GABA-Benzodiazepine Receptors: Ion Channels and Psychiatry." *American Journal of Psychiatry* Enero 1991: 1148-1156

Glosario

Alostaticidad. Es el establecimiento de un nuevo estado homeostático a través de una modificación funcional

Abstinencia. Cuadro clínico caracterizado por síntomas que se presentan cuando se deja de ingerir una sustancia adictiva por un periodo de tiempo.

Abuso. Patrón de consumo de una sustancia que lleva a problemas morfológicos, fisiológicos y conductuales, sin estar ligado necesariamente a dependencia.

Dependencia. Estado clínico en el que hay una necesidad fisiológica y/o psíquica de ingesta de una sustancia adictiva. Se caracteriza por tener como base cambios al nivel bioquímico e inducir tolerancia.

Intoxicación. Estado clínico caracterizado por un exceso de una sustancia nociva en el organismo

Neuroadaptación. Cambios neuronales e histológicos que resultan de una exposición prolongada a un estímulo nocivo.

Plasticidad. Capacidad neuronal para ejecutar cambios adaptativos en su estructura y función

Red neuronal. Conjunto de neuronas que trabajan en conjunto para llevar a cabo una misma función

Refuerzo. Constructo teórico que establece que un estímulo no condicionado (como puede ser el efecto de una intoxicación o abstinencia) o condicionado (parafernalia de búsqueda) es capaz de incrementar la probabilidad de una respuesta (consumo).

Sistema límbico. Parte del sistema del nervioso central del que dependen la memoria, las emociones y otras funciones superiores

Tolerancia. Efecto producido por sustancias adictivas que consiste en generar una necesidad de una dosis mayor para lograr un mismo efecto.

Tabla 1. Función de los principales neurotransmisores involucrados en la dependencia del alcohol

Neurotransmisor	Función general	Función relacionada a la dependencia del alcohol
Dopamina	Regula movimientos finos, coordinación, motivación y refuerzo	Regula el refuerzo del consumo de alcohol
Serotonina	Regula los ciclos corporales, apetito, comportamiento sexual, emociones, sueño, atención y motivación	Regula el desarrollo de tolerancia, el consumo y la intoxicación, contribuye en el reforzamiento y los síntomas de abstinencia
Ácido gamma-aminobutírico (GABA)	Inhibidor principal en el sistema nervioso central	Contribuye en la intoxicación y sedación; la inhibición del GABA después del cese del consumo puede conducir a los síntomas agudos de abstinencia
Glutamato	Excitador principal en el sistema nervioso central	Contribuye en los síntomas agudos de abstinencia; la inhibición del glutamato después del cese del consumo puede conducir a los síntomas de intoxicación y sedación
Péptidos opioides	Producen alivio del dolor y exaltan el ánimo	Contribuyen en el refuerzo del consumo interactuando con la dopamina

Figura 1. Efectos de la toxicidad directa del alcohol en las neuronas y su correlación clínica.

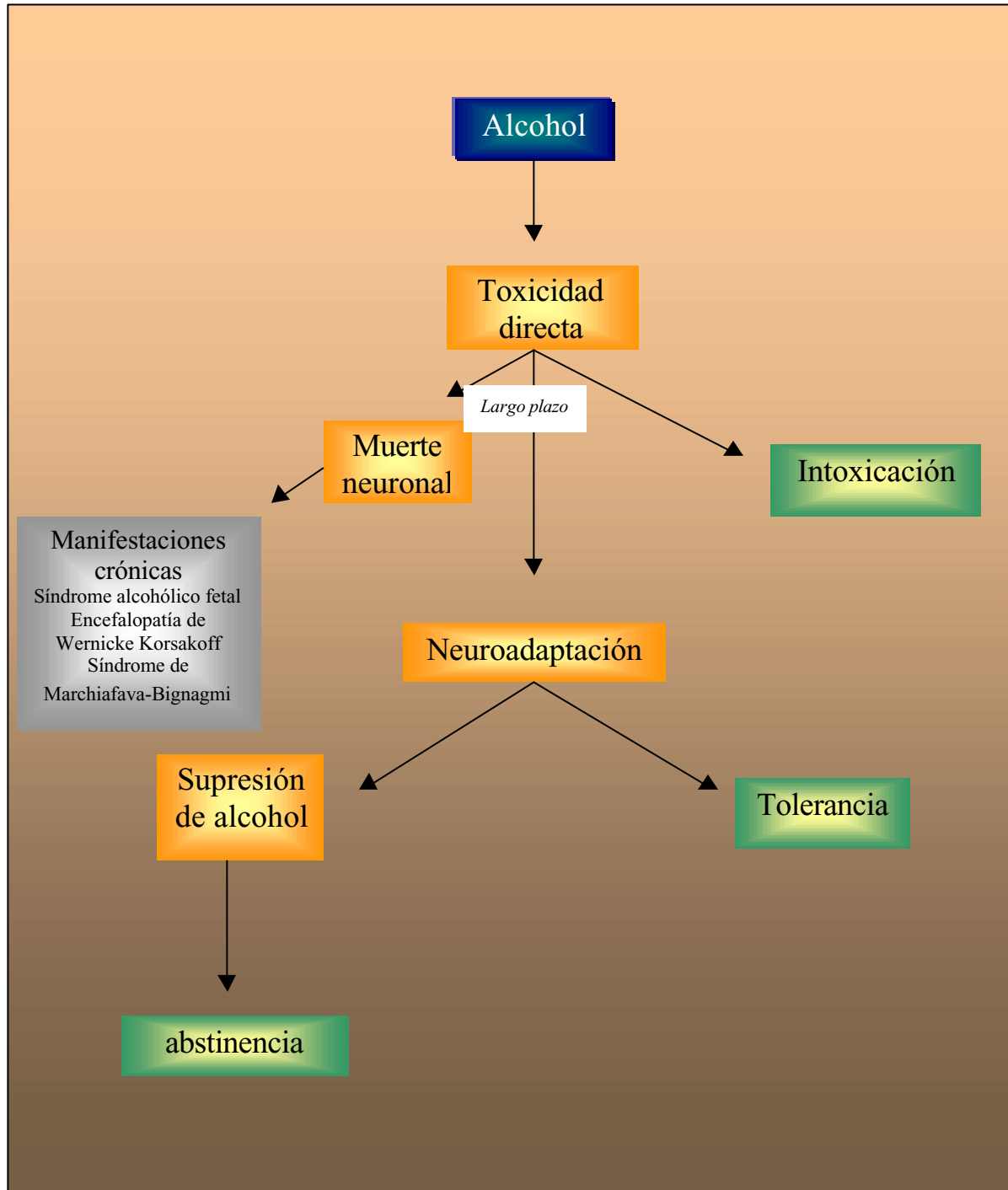
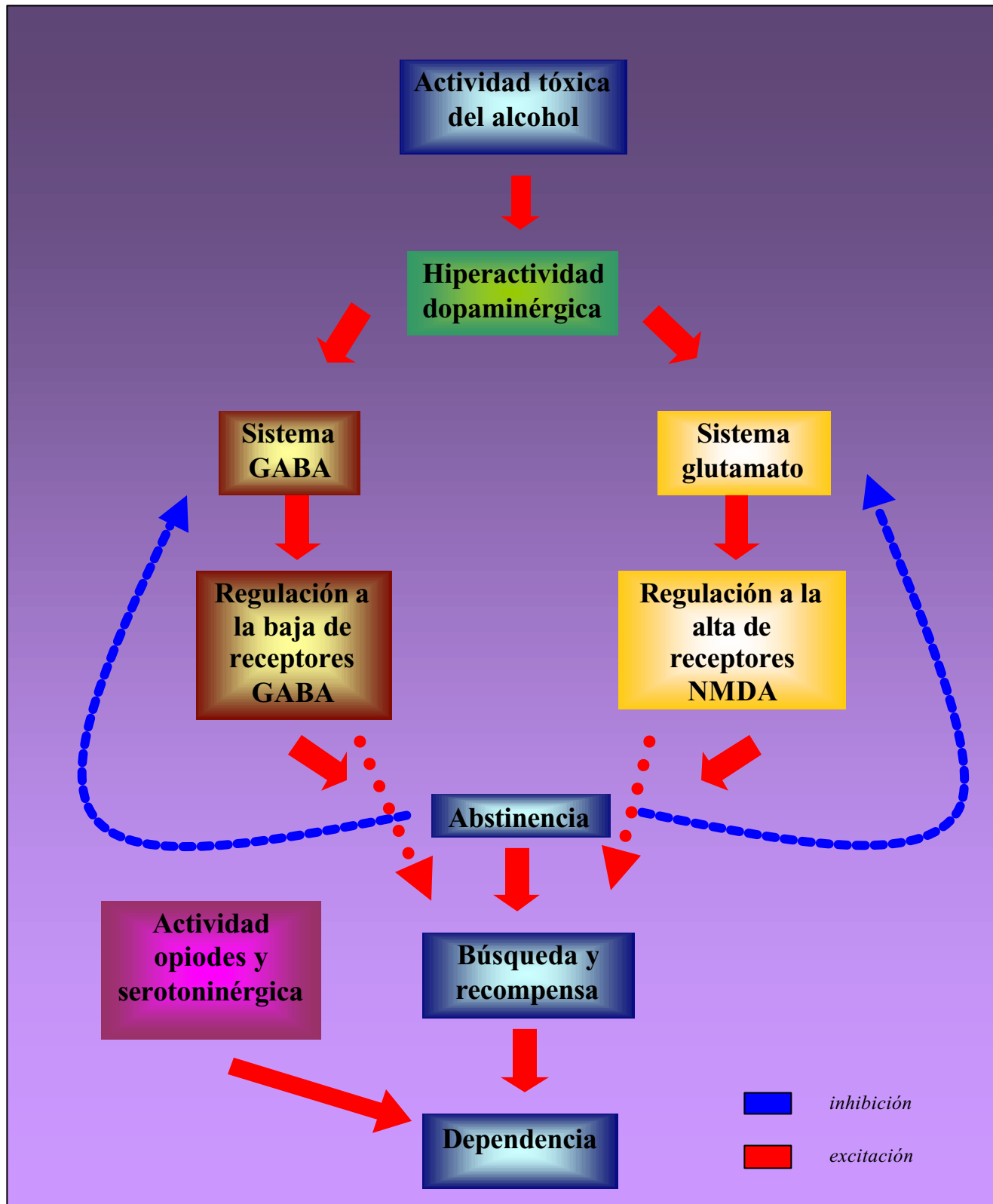


Figura 2. Efecto del alcohol sobre las redes neuronales involucradas en la dependencia del alcohol.



Nombre del profesor del curso: Álvaro Barbosa Quitanana

Nombre de la materia: Seminarios de Crecimiento y Desarrollo

Categoría: Licenciatura

Calificación otorgada por el profesor: 100

Nombre del autor: Luis Alberto Martínez