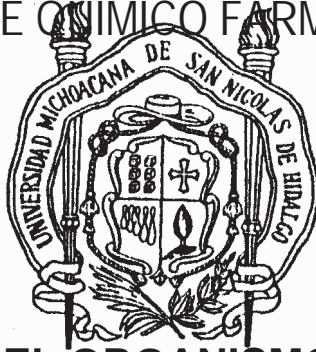


**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN  
NICOLAS DE HIDALGO**

**ESCUELA DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGIA**



**“EFECTOS SOBRE EL ORGANISMO OCASIONADOS POR  
ALCOHOLISMO CRÓNICO; REPERCUSIONES,  
MEDIADORES QUÍMICOS INVOLUCRADOS EN LA  
NEUROADAPTACIÓN Y TRATAMIENTO”**

**T E S I N A**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
QUÍMICO FARMACOBIOLOGO**

**PRESENTA  
VICTOR LEON SOTO VARGAS**

**ASESORES:  
Q.F.B ARMIDA SÁNCHEZ GALLEGOS  
M.C. HECTOR URQUIZA MARIN**

**MORELIA, MICHOACAN, MARZO, AÑO 2006**

## RESUMEN

El consumo de alcohol representa un grave problema de salud pública en el mundo y esta universalmente extendido, se lleva acabo por la ingesta de bebidas alcohólicas de diferentes concentraciones y se considera que más de dos tercios de la población mundial consume etanol en forma ocasional y un 12% puede ser considerado como grandes bebedores, con el consiguiente riesgo de adquirir tolerancia y dependencia; siendo mayor la incidencia de abuso en hombres que en mujeres. La Encuesta Nacional de las Adicciones arroja los siguientes resultados en la población urbana: el 72.2 % de hombres y el 42.3% de mujeres, consumen más de una vez al mes bebidas alcohólicas. Cabe hacer notar que el consumo sobre todo en mujeres se ha incrementado en las últimas décadas.

De manera inicial se le ha considerado al etanol como estimulante, pero es un depresor primario, continuo del sistema nervioso central (SNC), que puede provocar todos los grados de depresión. Al inicio de la ingesta de bebidas alcohólicas comienza un periodo de euforia, menor inhibición y a medida que se incrementa el consumo de bebidas alcohólicas se retardan los reflejos, se presenta incoordinación motora, mala memoria, incapacidad de pensar en forma coherente y dificultad de percibir formas, colores y objetos en movimiento. Como resultado del incremento de ingesta de este tipo de bebidas hay serias alteraciones bioquímicas ocasionando hipoglucemia, hipotermia, arreflexia y coma, dependiendo del los niveles sanguíneos del etanol. Con el consumo crónico de etanol son seriamente afectados el sistema nervioso central, corazón, aparato digestivo, hígado (cirrosis y hepatitis alcohólica) y músculo esquelético entre otros.

Es de particular interés hacer una investigación bibliografía reciente respecto a las alteraciones orgánicas a que conduce el consumo crónico de etanol, así mismo la participación de mediadores químicos en la neuroadaptación, tolerancia y dependencia y síndrome de abstinencia y en base a esto explorar la existencia de nuevos fármacos en los esquemas de tratamiento de alcoholismo crónico.

En la farmacodinamia del etanol, participan mecanismos que se desarrollan a la par de vías excitatorias e inhibitorias neuronales, y los receptores interactuando con neurotransmisores; como el ácido gamaaminobutirico, ácido glutámico, dopamina, opiáceos endogenos y serotonina entre otros que desempeñan un papel fundamental, así como diversas áreas cerebrales determinadas que participan en lo que se conoce como sistemas de recompensa. Los cambios en los diversos neurotransmisores y receptores en el tejido cerebral ante la presencia continua de alcohol se han denominado *neuroadaptación*, que se desarrolla después de un periodo de ingestión crónica. El alcohol estimula los sistemas de recompensa y, después de un periodo en presencia continua de alcohol, los receptores de recompensa se autorregulan a la baja (*down regulation*) como respuesta a la estimulación repetitiva. Durante la fase de abstinencia y avidez, estos neurotransmisores y receptores se autorregulan a la alta (*up regulation*) como consecuencia de la falta de estimulación esto genera las manifestaciones observadas durante la fase de abstinencia.

Tratar a un paciente alcohólico es un proceso complicado, no es un procedimiento simple. Siempre se deben asistir las funciones vitales como la respiración, administrar líquidos y electrolitos, vitaminas, acudir a fármacos que apoyen en el síndrome de abstinencia, pero las nuevas estrategias farmacológicas en el tratamiento de alcoholismo crónico, se basan en los conocimientos de la interacción que el alcohol produce con los diferentes receptores en sistema nervioso central, por ejemplo, la naltrexona, reduce el deseo por suministrarse el alcohol.

El alcoholismo crónico genera un costo social, familiar, profesional y económico muy alto. La Asociación para Prevención de la Farmacodependencia (ADEFAR) propone medidas encaminadas a la prevención de alcoholismo y otras adicciones.

## **JUSTIFICACION**

El alcoholismo origina cambios conductuales y otras reacciones que influyen de manera negativa en las reacciones personales, provocando daño físico, familiar, social y económico, que son desfavorables para el mismo y otras personas y por su tendencia a extenderse al resto de la población; se considera al alcoholismo como un grave problema de Salud Publica por los daños que causa al organismo y la falta de información en relación con los tratamientos que existen. Todo esto motivó mi interés en abordar este tema.

## **OBJETIVO GENERAL**

El objetivo del presenté trabajo fue realizar un estudio en base a la información bibliográfica actualizada sobre el alcoholismo y sus repercusiones sobre la salud; así como otros factores relacionados con el sujeto que consume bebidas alcohólicas.

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- a) Neuroadaptación. En los últimos años ha habido una mejor comprensión de los mecanismos moleculares que subyacen a las adicciones y en particular al alcoholismo crónico. Los cambios en los diversos neurotransmisores y receptores en el tejido cerebral ante la presencia continua de alcohol se han denominado *neuroadaptación*, que se desarrolla tras a un periodo de ingestión crónica. Por ende se debe revisar los

sistemas de recompensa estimulados y, después documentar el cambio fisiológico que sufren en un periodo estando en presencia continua de alcohol. Sobre todo los receptores de recompensa (dopamina, glutamato y opiáceos).

b) Tratamiento. Actualmente varios medicamentos bloquean dichos receptores, lo que constituye un campo promisorio en el tratamiento farmacológico del alcoholismo crónico. Los tratamientos se basan en las hipótesis que se recopilaron y documentaron, las cuales son: glutamaérgica, dopaminérgica, serotoninérgica y opiácea. En cada una de estas hipótesis, un neurotransmisor y un receptor son los responsables, en parte, de la neuroadaptación, la abstinencia y la avidez, así como de los mecanismos de recompensa. Entre los fármacos más utilizados en la actualidad se encuentran el acamprosate, la naltrexona, el ondansetrón y la olanzapina, como representantes de cada una de las diferentes teorías antes señaladas. Es necesario continuar la investigación de receptores y neurotransmisores para ofrecer nuevas alternativas.

## **METODOLOGÍA**

Se realizó una investigación bibliográfica minuciosa, actualizada de los últimos 7 años sobre alcoholismo, daños sobre los diferentes órganos, las alteraciones que conlleva el consumo de forma crónica del etanol y por lo tanto esta enfermedad; abordando fuentes de información bibliográfica actualizadas y con reconocimiento a nivel mundial.

## ETANOL O ALCOHOL ETILICO

El etanol puro, con formula  $C_2H_5OH$ , con peso molecular de PM; 46, tiene un punto de ebullición de  $78^{\circ}C$ ; presión de vapor; 44mm Hg a  $20^{\circ}C$ , es inflamable.

El alcohol etílico de grano es usado como solvente, antiséptico, intermediario químico y como bebida. Para muchos usos comerciales el alcohol etílico es desnaturizado con varias sustancias; entre los desnaturizantes están el metanol, acetona, metilisobutilcetona, ftalato de etilo, alcohol butílico terciario, sulfato de brucina, entre otras.

La concentración de las bebidas alcohólicas ordinariamente se expresa en % de volumen, indicando volúmenes de alcohol en 100 volúmenes de bebida. La concentración común de etanol en las bebidas se muestran en **la tabla I.**

**TABLA I.- BEBIDAS ALCOHOLICAS COMUNES SU ORIGEN Y CONTENIDO DE ALCOHOL ETILICO**

Tipo de bebida	origen	% alcohol por volumen	Contenido de alcohol en gramos/onza.
Cerveza	Cebada Lupulo malta	4 - 7	0.95-1.75
Vinos de mesa (Tinto-blanco)	Jugo de uvas	12-15	2.84-3.54
Aperitivos	Jugo de frutas adicionados de azúcar y brandy.	16-22	3.80-2.21
Licores	Igual con mayor cantidad de alcohol.	22-50	5.21-11.85

<b>Destilados</b>			
Whisky	Malta de granos	40-50	9.50-11.85
Brandy (cognac)	Jugo de uvas	40-50	9.50-11.85
Ron	melaza	40-50	9.50-11.85
Vodka	Papas y otras fuentes	40-50	9.50-11.85
Ginerba	Diversas fuentes	40-50	9.50-11.85
Tequila	agave	40-50	9.50-11.85
Vinos Enriquecidos por la Adición de EtOH	Oporto Jerez	20-25	2.21 – 2.91
Sidras	manzana, piña	2-5	0.65 – 1.15

En la mayor parte de las bebidas el contenido de etanol se expresa en % que es equivalente a G.L. (grudos litro) y la mitad de "Prof." O graduación alcohólica

Ron 50% de ETOH=G.L.50="Prof."

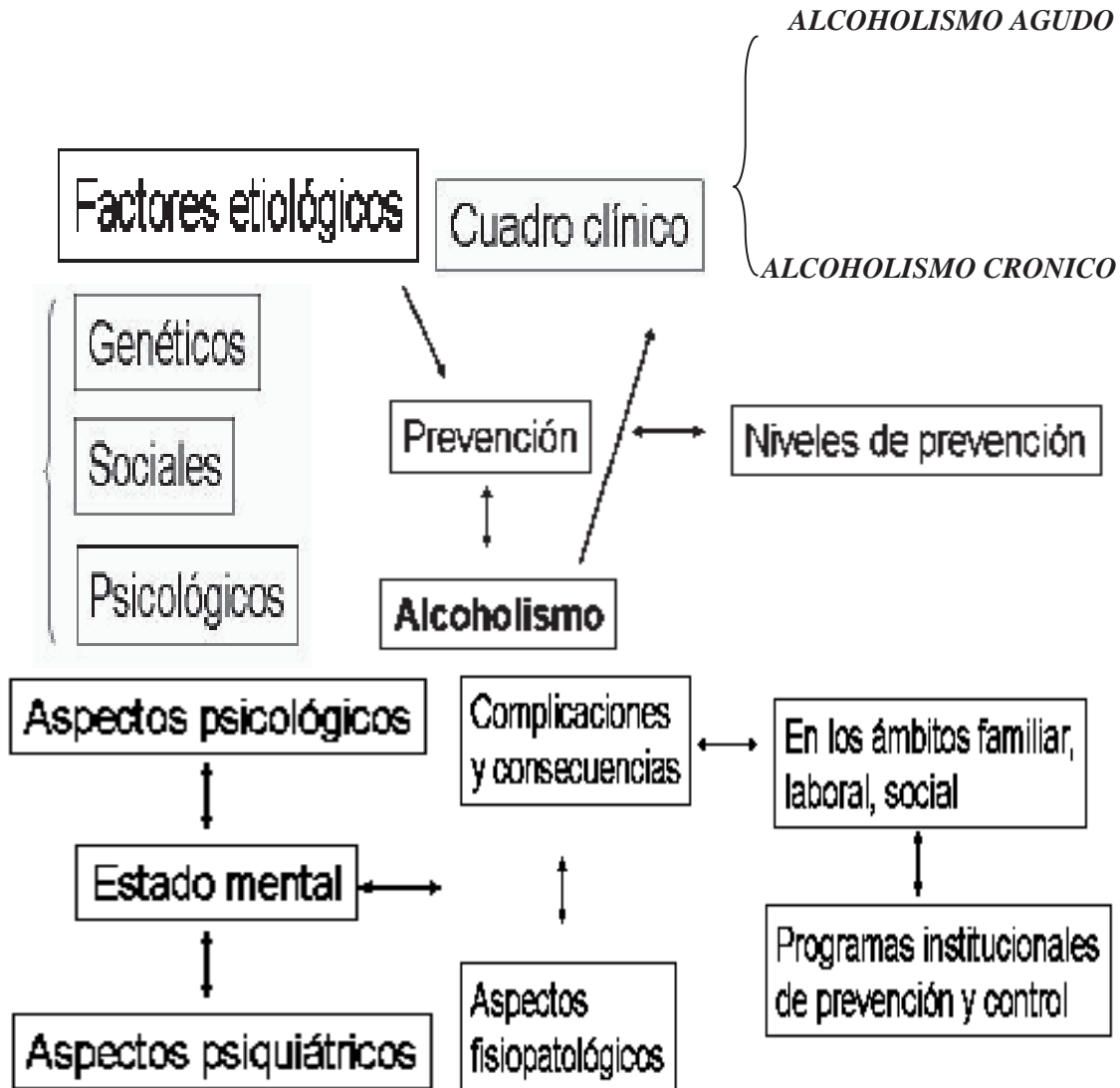
\*\*La conversión de onzas ml se da al multiplicar 29.574.

-las bebidas fermentadas pueden contener mas alcoholes complejos, los cuales son más tóxicos.

El alcohol etílico, es una molécula **pequeña**, con **grandes** efectos sobre el organismo, el etanol tiene propiedades hidrofílicas, se absorbe rápidamente en sistema digestivo o por alvéolos y se distribuye en el organismo de acuerdo con el contenido de agua en los tejidos.

El alcoholismo es considerado como un problema serio de salud, ya que afecta a un 72% de la población en edades comprendidas entre 12 y 65 años de edad y originalmente se consideraba que el sexo masculino era más afectado que el femenino, pero en estadísticas recientes reportan que por cada 3 varones 2 mujeres ingieren bebidas alcohólicas.

## DESARROLLO ETIOLÓGICO DEL ALCOHOLISMO



## FACTORES NUTRICIONALES

Un gramo de etanol contiene aproximadamente 29.7 kJ (7.1 kcal) y una bebida de 0.93 onzas contiene entre 293 y 418.6 kJ (70 a 100 kcal) de etanol y otros carbohidratos; sin embargo carecen de otros elementos nutritivos como minerales, proteínas y vitaminas. Es decir



en los alcohólicos crónicos hay deficiencia de cualquier vitamina que normalmente es absorbida en intestino delgado mediante transporte activo o almacenada en hígado. Las bebidas alcohólicas no tienen valor nutricional, su alto contenido en calorías son consideradas “vacías” y no contribuyen a un buen estado físico, además desplazan elementos potencialmente nutritivos en la dieta.

### **A) VIA METABOLICA DEL ALCOHOL**

El etanol es una pequeña molécula hidrosoluble que se absorbe rápidamente por el aparato gastrointestinal. Después de la ingestión de alcohol en ayunas, alcanza concentraciones sanguíneas máximas antes de 30 minutos. Los alimentos en el intestino retrasan su velocidad de vaciamiento gástrico lento. La distribución es rápida, en concentraciones tisulares que se aproximan a la concentración sanguínea. El volumen de distribución del etanol se aproxima a la del agua corporal total (0.5 a 0.7 L/Kg.). Para una dosis equivalente de alcohol oral, las mujeres tienen mayor concentración que los hombres debido a que tienen una concentración menor de agua corporal. En el sistema nervioso central, la concentración de alcohol aumenta rápidamente, ya que el cerebro recibe una gran proporción del flujo sanguíneo y el etanol atraviesa las membranas biológicas con gran facilidad.

Más del 90% del alcohol consumido se oxida en el hígado; el resto es excretado a través de los pulmones y de la orina. La excreción de una pequeña pero consistente proporción de alcohol por los pulmones es utilizada para las pruebas del aliento respiratorio que

sirven como base para la definición legal de “manejar bajo su influencia” en muchos países. En concentraciones sanguíneas comunes de etanol, el grado de oxidación sigue una cinética de orden cero, es decir, que este proceso es independiente del tiempo y de la concentración del fármaco. El adulto típico puede metabolizar de 7 a 10 g (150 a 220 mmol) de alcohol/h, el equivalente aproximado de 329 mL de cerveza, 112 mL de vino y 32 mL de licor destilado con graduación 80.

Se han propuesto dos grandes vías de metabolismo de alcohol a acetaldehído. El acetaldehído se oxida por medio de un tercer proceso metabólico.

### **VIA DE LA ALCOHOL DESHIDROGENASA**

La principal vía para el metabolismo del alcohol incluye la alcohol deshidrogenasa, una enzima citosólica que cataliza la conversión del alcohol a acetaldehído. esta enzima se localiza en el hígado; sin embargo, también puede encontrarse en otros órganos como el cerebro y el estomago.

Una parte importante del metabolismo del etanol por la alcohol deshidrogenasa gástrica se efectúa en el estomago de los varones, pero una parte menor de este metabolismo ocurre en las mujeres, quienes al parecer tienen concentraciones más bajas de esta enzima. Posteriormente esta diferencia en el metabolismo gástrico del alcohol en las mujeres contribuye a las diferencia en las concentraciones sanguíneas relacionadas con el sexo, como se mencionó antes.

Durante la transformación del etanol a acetaldehído, el ion hidrogeno es transferido del alcohol al cofactor dinucleótido de adenina nicotinamida (NAD<sup>+</sup>), para formar NADH. como un resultado neto, la oxidación de alcohol genera un exceso de equivalentes reducidos en el hígado, principalmente como NADH. el exceso en la producción de NADH aparece subyacente a un numero de trastornos metabólicos que acompaña el alcoholismo crónico.

### **SISTEMA OXIDATIVO MICROSÓMICO DEL ETANOL (SOME).**

Este sistema enzimático, también conocido como sistema de oxidasa de función mixta, utiliza NADPH como cofactor en el metabolismo de etanol.

En las concentraciones sanguíneas menores de 100 mg/dL (22 mmol/L), el SOME, el cual tiene Km relativamente para el alcohol, contribuye poco a su metabolismo. Sin embargo, cuando se consumen grandes cantidades de etanol, el sistema alcohol deshidrogenasa se satura debido al agotamiento del cofactor requerido, el NAD<sup>+</sup>. Conforme aumenta la concentración de etanol hasta 100 mg/dL, existe un incremento del SOME, el cual no depende de NAD<sup>+</sup> como cofactor.

Durante el consumo crónico de alcohol, la actividad del SOME aumenta significativamente. Como resultado el consumo crónico de alcohol produce aumentos importantes no sólo en el metabolismo del etanol, sino también en la depuración de otros fármacos que se elimina por medio del SOME. De manera semejante, otros fármacos inductores como los barbitúricos, también aumenta ligeramente la

velocidad de depuración de alcohol en la sangre. No obstante, el efecto de otros fármacos inductores enzimáticos sobre la depuración del etanol es de menor importancia puesto que el SOME no constituye la vía primaria para el metabolismo del etanol.

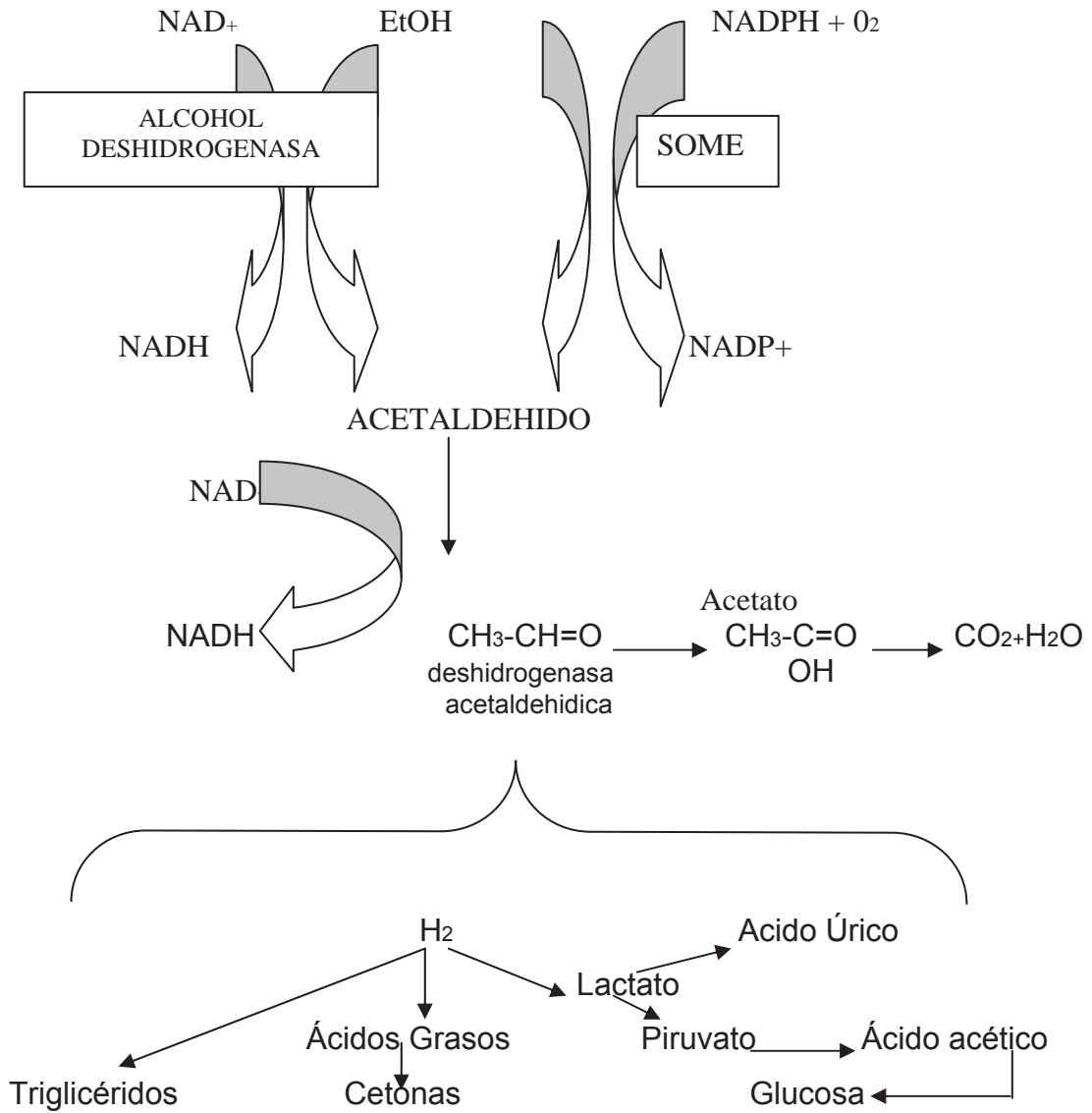
## **METABOLISMO DEL ACETALDEHÍDO**

Gran parte del acetaldehído formado del alcohol parece ser oxidado en el hígado en una reacción catalizada por el aldehído deshidrogenasa mitocondrial dependiente de NAD. El producto de esta reacción es el acetal, el cual puede ser metabolizado posteriormente a CO<sub>2</sub> y agua. Las catalasas localizadas en los peroxisomas constituyen una tercera vía metabólica, cuya importancia en el hombre es escasa o nula.

La oxidación del acetaldehído es inhibida por el **disulfiram**, un fármaco utilizado para disuadir de beber a los pacientes dependientes de alcohol durante su rehabilitación. Cuando se ingiere alcohol y se ha estado tomando disulfiram, se acumula el acetaldehído y produce reacciones molestas, como rubor facial, náuseas y vómito, vértigo y cefalea. Varios medicamentos (**Metronidazol, cefotetan, trimetoprim**) inhiben la aldehído deshidrogenasa y pueden causar un efecto parecido al disulfiram si se combina con etanol.

Algunas personas, por lo general de ascendencia asiática, tienen una deficiencia genética en la actividad de la forma mitocondrial de la aldehído deshidrogenasa. Cuando estas personas ingieren alcohol desarrollan grandes concentraciones sanguíneas de acetaldehído y

experimenta una reacción de rubor similar a la que se observa con la combinación de disulfiram y etanol.



## HEPATOPATIAS ALCOHOLICAS DERIVADAS POR SU VIA METABÓLICA

Este equilibrio redox ocasiona una mayor formación de lactato a partir el piruvato, lo que puede favorecer la fibrogénesis hepática. El aumento de NADH interfiere en la gluconeogenesis a partir de los aminoácidos, lo que puede explicar la hipoglucemia que presentan algunos alcohólicos. **Asimismo, se produce un incremento el glicerofosfato y se favorece la síntesis de triglicéridos, hecho que explica a esteatosis.**

La acción tóxica del acetaldehído se debe su estructura química, que le confiere una elevada capacidad para reaccionar con los grupos tiol y amino de las proteínas y de otros elementos que forman las membranas celulares.

El acetaldehído inhibe a formación de ATP en las mitocondrias, altera la síntesis y la secreción de proteínas intracelulares inactiva distintas moléculas con grupos tiol. En los hombres es muy posible que se produzcan estas alteraciones una prueba de esto es que en los alcohólicos crónicos aparecen lesiones mitocondriales. Con estas lesiones e constituye a base para el desarrollo de una serie de cambios estructurales en la célula que interferirían en la síntesis de ATP y por ende en el desarrollo el metabolismo normal del hepatocito. El acetaldehído también interfiere en la síntesis proteica y la excreción de glucoproteinas al medio extracelular, debido a que impiden la glucosilación, paso necesario para su excreción. Estos fenómenos

permitirían explicar, en parte, el incremento el tamaño y el abalanzamiento de los hepatocitos, debido a que el aumento de las proteínas intracelulares provocaría una retención e agua por efecto osmótico. Además el acetaldehído puede ejercer su acción tóxica al contribuir a la lipoperoxidación de las membranas celulares. El acetaldehído se une a ciertas moléculas, como la cisteína y el glutatión, capaces de aceptar oxígeno y, por lo tanto, fundamentales para impedir la lipoperoxidación. Estudios experimentales demuestran que la administración de alcohol a los mandriles produce una importante depleción de glutatión y un aumento de la peroxidación lipídica.

## **B) FARMACODINAMIA DEL CONSUMO DEL ETANOL.**

No se identifica ningún receptor específico para el etanol. Pero este afecta un gran número de proteínas de membrana que participan en vías de señalización, incluyendo receptores para neurotransmisores como aminas, aminoácidos y opiodes; enzimas como  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ATPasa, adenilato ciclasa, fosfolipasa C fosfoinositida específica; y canales iónicos como los de  $\text{Ca}^{++}$ . Se reunió mucha información de los efectos del alcohol sobre la neurotransmisión por GABA (ácido gamaaminobutírico) y glutamato, los principales neurotransmisores inhibitorios y excitatorios en SNC. La exposición aguda al etanol aumenta la acción GABA<sub>A</sub>, lo cual es consistente con la capacidad GABA para mimetizar e intensificar muchos de los efectos agudos del alcohol y de los antagonistas GABA<sub>A</sub> para atenuar algunas de las acciones del etanol. También inhibe la acción del glutamato para abrir el canal catiónico relacionado con el N-Metil-D-aspartato (NMDA)

subtipo de los receptores glutamato. El receptor de NMDA esta implicado en muchos aspectos de la función cognoscitiva, incluyendo el aprendizaje y memoria. Los “cortes de corriente”, periodos de perdida de memoria que ocurren con altas concentraciones de alcohol, pueden resultar de la inhibición de la activación del receptor NMDA.

## **TERAPIA FARMACOLOGICA**

Fármacos interdictores. Como coadyuvantes en el proceso de deshabituación, se puede valorar la introducción de fármacos interdictores, como los inhibidores de la aldehido deshidrogenasa (ALDH).

Estas sustancias provocan una reacción tóxica por acúmulo de metabolitos reactivos en la sangre cuando se toma alcohol, lo que se manifiesta por rubefacción, picor intenso, náuseas, vómitos, palpitaciones y cefalea. Su empleo no pretende un efecto punitivo ni aversivo, sino simplemente disuasorio de consumo de alcohol, con el fin de evitar el consumo impulsivo, causa frecuente de recaídas en el primer año.

El empleo de interdictores ha de realizarse en pacientes con buena motivación y que acepten un seguimiento con pruebas analíticas, informándoles de los efectos secundarios. En ocasiones, algunos productos alimentarios, cosméticos y medicamentos que contienen alcohol en su composición puedan dar reacción con el interdictor, por lo que el paciente debe estar informado para restringir su uso.



El disulfiram es un inhibidor irreversible de la ALDH, por lo que puede haber reacciones ante el consumo étílico incluso siete días después de haber interrumpido la administración del fármaco. La dosis recomendada es de 100-200 mg/día en monodosis diaria recomendándose su ingesta en presencia de un familiar. Alternativamente puede usarse a dosis de 400 mgrs./ 2 veces a la semana. Reduce el número de días en los que el paciente ingiere alcohol.

El disulfiram inhibe el metabolismo hepático e incrementa el efecto clínico y los efectos secundarios de otros fármacos, entre los que hay que destacan: difenilhidantoína, isoniacida, metronidazol y perfenacina.

Sus principales efectos secundarios son: hepatitis tóxica (puede aparecer a los 2-3 meses del tratamiento, se resuelve al suspender la medicación aunque puede ser fulminante y es más frecuente en pacientes alérgicos al níquel), polineuropatía, lesiones cutáneas y alteraciones psiquiátricas transitorias. Está contraindicado en pacientes con cardiopatía moderada-grave, patología pulmonar severa, epilepsia y psicosis agudas.

La cianamida cálcica es un inhibidor reversible que debe administrarse a dosis de 50 mg cada 12 horas en forma de solución oral, no interfiere en el metabolismo de la dopamina y por lo tanto puede ser administrada en pacientes psicóticos activos. Los fármacos interdictores no disminuyen la apetencia por la bebida, son tratamientos “disuasorios”, preventivos de nuevas ingestas. El consumo de estos fármacos debe ser voluntario, en caso contrario las

tasas de recaída son muy altas. Es necesaria una implicación activa del medio familiar para el control del tratamiento. La supresión del fármaco interdicator puede realizarse a los doce meses, si el paciente ha mantenido la abstinencia. Sin embargo, algunos pacientes pueden requerir el fármaco por tiempo indefinido para asegurar la sobriedad.

La naltrexona parece útil en el tratamiento de la deshabituación alcohólica al reducir el craving (deseo de consumo). Diversos estudios clínicos demostraron que el tratamiento durante 12 semanas consigue una abstinencia de hasta el 50% de los pacientes. Presenta altos índices de abandono terapéutico y efectos secundarios. La dosis es de 50 mgrs./ día, la duración del tratamiento está por definir. Los efectos adversos más frecuentes son las molestias digestivas y el aumento de transaminasas que deben monitorizarse durante al inicio del tratamiento. Está contraindicado su uso en embarazo, lactancia, dependencia activa de opiáceos y hepatopatías moderadas-graves.

Los antidepresivos de perfil serotoninérgico (ISRS) pueden producir una reducción parcial y transitoria del consumo de alcohol durante las primeras semanas de tratamiento, pueden utilizarse cuando existe sintomatología depresiva asociada al alcoholismo. Por otra parte es importante señalar que, secundario al consumo de alcohol, pueden aparecer alteraciones psicóticas o cognitivas (trastorno psicótico, alucinosis alcohólica, celotipia alcohólica, síndrome amnésico, demencia alcohólica, cambios de personalidad) que precisarían control y tratamiento psiquiátrico urgente.

## VALORES SANGUINEOS DE ETANOL Y SINTOMAS

valores en sangre  
de EtOH (mg/dL)

	<b><i>Bebedores Agudos</i></b>	<b>S I N T O M A S</b> <b><i>Bebedores Cronicos</i></b>
50 a 100	Euforia Inestabilidad emocional Incoordinación y retardo de reacciones hasta en un 35%	Ausencia de efectos
100 a 200	Lenguaje cercenado Ataxia Animo lábil Somnolencia y andar tambaleante Náuseas y cefaleas Hipotermia	Sobriedad o incoordinación Euforia Perdida de inhibiciones
200 a 300	Letargo Agresividad Estupor Lenguaje incoherente Vómitos Diplopia Indicios de parálisis	Alteraciones emocionales y Motoras leves marcha tambaleante Hipotermia
300 a 400	Coma Acidosis láctica hipoglucemia	Pupila miótica Somnolencia Arreflexia Disnea Vomito
>500	Depresión respiratoria Muerte	Letargo Estupor Coma Muerte

La PGR considera >100 mg/dL como ebrio o alcoholico positivo a EtOH para efectos legales. Las mujeres presentan valores sanguíneos menores a 100 mg/dL

## **Elementos del Síndrome de Dependencia Alcohólica.**

Estrechamiento del Repertorio de la bebida

Prominencia de la Conducta de la Búsqueda de Bebida  
Conciencia Subjetiva de compulsión para beber.

Tolerancia Aumentada

Síntomas repetidos de Abstinencia

Evitación de Alivio de los Síntomas de Abstinencia

Reinstalación después de la Abstinencia.

### **INTOXICACION AGUDA DE ALCOHOL**

Son cuatro niveles de intoxicación aguda, y no necesariamente todas las personas van a padecer cada una, (esto debido a la cantidad en la que se este bebiendo y a la velocidad de la ingesta), ya que pueden iniciar en el nivel moderado sin presentar la intoxicación ligera o incluso se puede llegar al coma sin haber presentado todas las características de una intoxicación grave. Las intoxicaciones se clasifican de la siguiente manera:

1. Ligero: (con una concentración en la sangre de 0.5 a 1.5 mg/mL); inhibiciones disminuidas, ligero trastorno de la visión, ligera falta de coordinación muscular y lentitud en el tiempo de reacción. Aproximadamente 25% de los pacientes se encuentran clínicamente intoxicados.
2. Moderado: (concentraciones de alcohol en la sangre de 1.5 a 3 mg/ mL); franco trastorno de la visión, pérdida sensorial, falta de coordinación muscular, lentitud en el tiempo de reacción y

lenguaje entre cortado. Del 50-95% de estas personas ya se les consigna ante la autoridad.

3. Grave: (concentración de alcohol en la sangre 3-5 mg/mL; marcada falta de coordinación muscular, visión borrosa o doble, estado próximo al estupor, en ocasiones ocurre hipoglucemia grave con hipotermia, desviación conjugada de los ojos, rigidez extensora de la extremidad, signo de Babinski unilateral o bilateral, convulsiones y trismo. Los niños son especialmente sensibles. Las muertes comienzan a ocurrir en estos límites.
4. Coma: (concentración de alcohol en la sangre por arriba de 5 mg/mL); inconciencia, respiración lenta, reflejos disminuidos y pérdida completa de las sensaciones. Las muertes son frecuentes con estas concentraciones.

### **INTOXICACION CRONICA**

Cuando ya se es un consumidor crónico de alcohol se llegan a tolerar dosis mayores que los alcohólicos agudos, incluso estas dosis a una persona normal le pueden ocasionar la muerte inmediata (400, 500 incluso 1000 mg/dL que son las dosis letales del alcohol)

Sus características de intoxicación son las siguientes:

1. Generalmente hay una pérdida de peso corporal
2. Daño en el sistema gastrointestinal; sobre todo cirrosis hepática y gastroenteritis con anorexia y diarrea
3. En un alcohólico crónico después de un periodo de ingestión inusualmente alto, se le puede desarrollar miopatía aguda. Los síntomas son músculos adoloridos e hiperestésicos, acompañados de edema muscular y degeneración de las fibras

musculares. Los Síntomas de cambios patológicos en el músculo cardíaco son palpitaciones, extrasístoles, taquicardia u otras arritmias. El padecimiento puede progresar hasta la fibrosis miocárdica y luego insuficiencia circulatoria

4. En el sistema nervioso son comunes los siguientes trastornos
  - polineuritis con dolor y pérdida en las extremidades tanto de la función motora como de la sensorial.
  - Atrofia óptica
  - Deterioro mental con amnesia, temblor, alteración del juicio y pérdida y/o deterioro de otras habilidades.
  - Síndrome de abstinencia aguda de etanol o la manía alcohólica aguda (delirium tremens) la cual suele presentarse tras la abstinencia después de que se ha tenido un periodo prolongado de ingestión de EtOH. La sintomatología va desde el miedo incontrolable, insomnio, temblores e inquietud que derivan en alucinaciones visuales, auditivas o gustativas y pueden evolucionar a paranoia, reflejos exagerados, taquicardia y convulsiones.
  - Síndrome de Wernikel-Korsakoff, el cual esta caracterizado por deterioro mental grave, sugestionabilidad, desorientación y trastorno de la memoria.

### **Aparición del síndrome de Abstinencia Alcohólica.**

8 horas Temblor, ansiedad, irritabilidad, náuseas y vómitos

24 horas Hiperexcitabilidad, insomnio, percepciones auditivas, sensitivas, táctiles transtornadas, convulsiones

2 a 5 días *Delirium tremens*

**TABLA III.**  
**TRANSTORNOS MEDICOS RELACIONADOS CON EL ALCOHOL**

<b>ORGANO O SISTEMA AFECTADO</b>	<b>TRANSTORNOS</b>
Nutrición	Deficiencias de: Folato, tiamina, piridoxina, niacina y riboflavina Magnesio, zinc, calcio, proteínas.
<b>Sistema Nervioso</b>	Encefalopatía hepática Síndrome de Wernicke-Korsakoff Atrofia cerebral Demencia Alcohólica Ambliopía Mielinólisis pontina central Delirium tremens Enfermedad de Marchiafava-Bignami
Nervio	Neuropatía periférica
Hígado	Hígado adiposo Hepatitis Esteatosis Cirrosis Hepatoma
Cardiovasculares	Hipertensión Cardiopatía Arritmia
Hematopoyéticas	Anemia sideroblástica Leucopenia Trombocitopenia Macrocitosis
Gastrointestinales	Esofagitis y gastritis Pancreatitis aguda y recidivante crónica

## TRANSTORNOS MEDICOS RELACIONADOS CON EL ALCOHOL

ORGANO O SISTEMA AFECTADO	TRANSTORNO
Metabolitos y electrolitos	Hipoglucemia Hiperlipidemia Hiperuricemia Cetoacidosis y acidosis láctica Hipomagnesemia Hipofosfatemia
Endocrino	Seudosíndrome de Cushing Atrofia testicular Amenorrea
Óseo	Osteopenia
Cáncer	Esófago y Laringe Páncreas Hígado Mama Colon
Embrión	Síndrome fetal por alcohol Retraso mental Hiperactividad y Déficit de Atención
Músculo	Miopatía



## **ALTERACIONES SOBRE LOS DIFERENTES ORGANOS**

### **A) EFECTOS DEL ALCOHOLISMO CRONICO SOBRE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.**

El etanol es un depresor primario y continuo de sistema nervioso central.

La ingesta de cantidades moderadas de etanol, al igual que las benzodiazepinas y los barbitúricos, pueden ejercer acciones ansiolíticas y producir desinhibición, y a medida que se incrementa la dosis, hay disartria, ataxia, alteraciones de juicio y comportamiento. Los datos individuales de intoxicación varían, y van desde manifestaciones de euforia, cambios de estado de ánimo, júbilo, tristeza y arrebatos emocionales violentos no controlados.

Los efectos sobre SNC son más notables cuando aumentan las concentraciones sanguíneas debidas a tolerancia aguda a los efectos del alcohol después de algunas horas de beber. Para los bebedores crónicos quienes son tolerantes a los efectos del alcohol, son necesarias concentraciones mas elevadas para inducir estos efectos sobre SNC. Por ejemplo un alcohólico crónico puede parecer sobrio con una concentración sanguínea de alcohol de 300 a 400 mg/100 ml, en tanto que a un sujeto no tolerante, estas concentraciones le producirían una intoxicación severa con curso mortal. El abuso crónico de alcohol se acompaña de tolerancia, dependencia psíquica y física y el paciente alcohólico manifiesta ansiedad y compulsión por suministrarse la droga, a pesar de las consecuencias sociales y de salud; el alcoholismo es una enfermedad progresiva, que conduce a daño cerebral por el abuso crónico de etanol, se origina reducción del

encéfalo por la pérdida de la sustancia gris y blanca. Los lóbulos frontales son sensibles al daño producido por este toxico y la extensión del daño depende de la magnitud y duración del consumo del mismo. Se manifiesta déficit del funcionamiento cognoscitivo y de juicio, aun las dosis moderadas de etanol reducen la capacidad de atención, el procesamiento de la información y las habilidades adquiridas para manejar vehículos automotores, de sobra es conocido que un alto porcentaje de accidentes automovilísticos que resultan con curso mortal, están involucradas cifras altas de alcohol en sangre. Manejar ebrio es causa importante de muerte en adultos jóvenes.

El etanol es un neurotoxico y que sumado a la desnutrición y deficiencias vitamínicas, todo ello participa en complicaciones de salud por alcoholismo, también se reduce el metabolismo cerebral y de un estado hipo metabólico rebota a un estado hipermetabolico durante el proceso de desintoxicación.

Hay un margen de seguridad muy estrecho entre los efectos anestésicos y letales.

**Como otros sedantes hipnóticos, el etanol es un depresor de SNC; a grandes dosis, mismas que inducen niveles sanguíneos elevados, producen coma, depresión respiratoria y muerte.**

## **B) EFECTOS DEL ALCOHOLISMO CRONICO SOBRE APARATO DIGESTIVO**

El aparato digestivo es severamente dañado por el consumo crónico de etanol se comprueba entonces la gastritis hipertrófica al principio y luego atrófica, acompañadas de dispepsias y vómitos (pituitas), sobre todo matinales. La dieta de la que es elemento primordial el vino u otra bebida alcohólica carente de proteínas y vitaminas, produce trastornos hepáticos y neurológicos con la aparición de cirrosis y polineuritis. En la etiología de la cirrosis están involucradas además del alcohol impurezas de la bebida, y el déficit proteico y de vitaminas, correspondiendo al alcohol un papel concausal. La etiología de la polineuritis influye indiscutiblemente la avitaminosis del grupo B.

El etanol se relaciona también con la aparición de reflujo esofágico, esófago de Barret, rotura traumática del esófago, desgarros de Mallory-Weiss, y cáncer esofágico. En comparación con individuos no fumadores, no alcohólicos, los pacientes con dependencia a alcohol que fuman tienen riesgo 10 veces mayor de presentar cáncer de esófago. Con cifras altas sanguíneas de etanol sobreviene decremento del peristaltismo y de la presión del esfínter esofágico inferior.

En estomago el consumo de alcohol puede alterar la barrera de la mucosa gástrica y causar gastritis aguda y crónica. El etanol parece estimular las secreciones gástricas al excitar los nervios sensitivos en la mucosa del estomago, favoreciendo la liberación de jugos gástricos

y de histamina. Las bebidas que contienen mas de un 40% de alcohol tienen efecto toxico directo sobre la mucos gástrica. En la ulcera péptica en los alcohólicos parece actuar de manera sinérgica con el *Helicobacter pylori*. De este modo los alcohólicos están propensos a desarrollar gastritis y mayor susceptibilidad a la perdida de proteínas de la sangre y plasma durante el periodo en que beben; esto puede contribuir a la anemia y desnutrición proteínica.

### **C) EFECTOS DEL ALCOHOL SOBRE INTESTINO**

El alcohol afecta de modo reversible al intestino, originando diarrea crónica y como resultado una mala absorción de nutrientes, perdida de peso, y múltiples deficiencias vitamínicas (Addolorato y col., 1997). La diarrea se origina por cambios estructurales y funcionales en el intestino delgado; la mucosa intestinal muestra vellosidades aplanadas y las cifras de enzimas digestivas a menudo están disminuidas. Las desnutriciones ocasionadas por deficiencias dietéticas y vitamínicas debidas a mala absorción son comunes en sujetos alcohólicos. La mala absorción de vitaminas hidrosolubles es especialmente severa.

### **D) EFECTOS NOCIVOS SOBRE HIGADO POR EL CONSUMO CRONICO DE ALCOHOL.**

El etanol produce sobre el hígado un conjunto de efectos nocivos vinculados con la dosis y periodo de ingesta de las bebidas alcohólicas. De tal forma que la enfermedad hepática es la más común

de las complicaciones médicas por el abuso del alcohol; se calcula que cerca del 15-30% de personas que consumen grandes cantidades de alcohol de manera crónica desarrollan enfermedad hepática grave. La enfermedad hepática alcohólica importante puede ser clínicamente insidiosa en iniciar y progresar sin anormalidades nutricionales manifiestas, y los efectos primarios son infiltración adiposa en el hígado, siendo este un acontecimiento temprano, reversible, que incluso puede ocurrir en individuos normales después de la ingesta de cantidades moderadas de etanol. La acumulación de grasas en hígado depende de la inhibición del ciclo del ácido tricarboxílico, así como la oxidación de grasas, debido en gran parte a la generación excesiva de NADH, producida por las acciones de las deshidrogenasas de alcohol y del aldehído. El consumo crónico de alcohol puede progresar a hepatitis alcohólica y al final cirrosis e insuficiencia hepática. La fibrosis originada por la necrosis e inflamación, es la causa de cirrosis hepática de origen alcohólico, de tal forma que el tejido hepático normal queda sustituido por tejido fibroso y además se dañan de manera directa las células estriadas del hígado. En México, el abuso crónico de alcohol es la principal causa de cirrosis hepática y de la necesidad de trasplante de hígado. El riesgo de desarrollar enfermedad hepática esta relacionado con la cantidad de alcohol consumida diariamente, así como con la duración del abuso del alcohol. Las mujeres parecen ser mas susceptibles que los hombres a la hepatotoxicidad por este toxico, otro factor que incrementa el riesgo de de enfermedad hepática severa es la infección recurrente con virus de la hepatitis B o C. Tengamos siempre presente que el hígado es el laboratorio metabolizador donde se procesan

eventos bioquímicas que van a gobernar muchas funciones de nuestro organismo.

#### D) EFECTOS DEL ALCOHOL SOBRE PÁNCREAS.

La ingesta crónica de alcohol es en gran medida la causa más común de pancreatitis crónica en el hemisferio occidental. Además de su efecto toxico directo sobre las células acinares del páncreas, el alcohol altera la permeabilidad del epitelio pancreático y promueve la formación de cúmulos proteicos y cálculos que contienen carbonato de calcio. De tal forma que el consumo de bebidas alcohólicas es la causa mas frecuente de pancreatitis aguda y crónica, caracterizándose la pancreatitis aguda por intenso dolor abdominal, náusea, vomito y las concentraciones sericas aumentadas de las enzimas pancreáticas. La pancreatitis aguda probablemente se relaciona con efecto metabólico toxico directo del alcohol sobre las células acinares del páncreas. El páncreas, órgano indispensable para el buen funcionamiento de nuestro organismo ya que por sus secreciones regula un sinnúmero de funciones.

#### E) APARATO CARDIOVASCULAR

El alcohol tiene efectos complejos sobre el sistema cardiovascular, su consumo en grandes cantidades y por tiempo prolongado se relaciona con miocardiopatía dilatada, hipertrofia ventricular, fibrosis, arritmia y **apoplejía de origen hemorrágico e isquémico (Hansagi y col., 1995)**, en personas que consumían mas de 60.0 g de alcohol al día. En animales y humanos, el alcohol induce cambios en las células cardiacas que pueden contribuir a la

cardiomiopatía e incluye desorganización de la membrana, depresión de la función mitocondrial y del retículo sarcoplásmico, acumulación intracelular de fosfolípidos y de ácidos grasos, así como regulación interna de los canales de calcio dependientes de voltaje. Existe evidencia de que en los pacientes con cardiomiopatía dilatada inducida por alcohol es más grave que en pacientes afectados de la misma enfermedad, sin el antecedente de alcoholismo, aunque la suspensión del consumo de alcohol se asocia con reducción del tamaño del corazón y con mejoría de la función. Es decir ocasionalmente el daño al miocardio ha sido reversible al suspender la ingesta de alcohol. La cardiomiopatía alcohólica se caracteriza además por insuficiencia cardíaca de tipo hipoquinético (con pulsaciones lentas y poco efectivas); se presenta en sujetos masculinos menores de 50 años de edad y tiene una mortalidad muy elevada, cercana al 50%. El peor pronóstico de los pacientes que continúan bebiendo parece deberse en parte a la interferencia del etanol con los efectos benéficos de los bloqueadores  $\beta$  y de los inhibidores de la ECA.

Beber grandes cantidades de alcohol, en especial cuando se va de "parranda", se relaciona con arritmias auricular y ventricular. Durante el síndrome de supresión se llega a desarrollar arritmias graves que pueden reflejar anomalías en el metabolismo del potasio o del magnesio, así como aumento de la liberación de catecolaminas. Las convulsiones, síncope y la muerte repentina durante el síndrome de supresión quizás se deba a tales arritmias.

En estudios epidemiológicos, se estableció una relación entre el consumo de grandes cantidades de alcohol (más de tres bebidas diarias) y la hipertensión. Se calculó que el alcohol fue el responsable en aproximadamente 5% de los casos de hipertensión, por lo que es una de las causas más comunes de la hipertensión reversible. Esta relación es independiente de la obesidad, la ingestión de sal, beber café o fumar. El mecanismo del incremento sostenido de la presión, no se conoce. Una disminución en la ingestión de alcohol parece ser eficaz para reducir la presión arterial en hipertensos que consumen grandes cantidades; La hipertensión observada en esta población también responde a los medicamentos estándar.

Mientras que los efectos deletéreos del consumo excesivo de alcohol sobre el sistema cardiovascular están bien establecidos, existe controversia del consumo moderado (1 a 3 tragos al día) sobre la incidencia de enfermedad arterial coronaria (EAC). Varios estudios observacionales concluyeron que el consumo moderado de alcohol previene la EAC y reduce la mortalidad. Este tipo de relaciones entre la mortalidad y la dosis de un medicamento se conoce como una relación “con forma de j”. Los resultados de estos estudios clínicos están sustentados por la capacidad del etanol para incrementar las concentraciones del colesterol de alta densidad (HDL), la forma de colesterol que parece ser protector contra la aterosclerosis, su capacidad para inhibir algunos de los procesos inflamatorios que subyacen a la aterosclerosis y la presencia en bebidas alcohólicas (especialmente vino rojo) que contienen antioxidantes y otras sustancias protectoras contra la aterosclerosis. Recientemente la



relación del consumo moderado y la EAC se ha puesto en duda (Corrao y col., 2000), con base en la investigación de hechos confusos que afectan el resultado de los estudios epidemiológicos tempranos. Por ejemplo, los bebedores moderados especialmente los bebedores de vino provienen de nivel socioeconómico alto y tienen hábitos dietéticas más saludables; el consumo tiende a disminuir con la edad; la abstinencia a menudo se asocia con enfermedad, y documentar las cantidades precisas consumidas es difícil. Con el consumo de cantidades moderadas de vino rojo también se le ha asociado con reducción de riesgo de infarto. Por tanto, las conclusiones definitivas respecto a los efectos cardioprotectores del alcohol deberán esperar a tener mejor evidencia clínica.

**El consumo moderado de alcohol aumenta las concentraciones de activador de plasminogeno tisular, enzima que disuelve coágulos.**

#### E bis) **HIPERTENSION**

El consumo crónico de alcohol causa aumento en la presión arterial sistólica y diastólica. La abstinencia aguda causa incremento en presión arterial y se manifiesta por cifras de presión arterial altas. Por otro lado otra hipótesis afirma que hay efecto presor directo del alcohol originado por un mecanismo desconocido.

Se han hecho estudios en los que se analiza las concentraciones de renina, angiotensina, noradrenalina, cortisol y otros mediadores y no han sido concluyentes los resultados, sin embargo existen otros

nuevos datos en donde se ha encontrado aumento de las concentraciones de  $Ca^{++}$  intracelular, estimulación de del endotelio para liberar endotelina e inhibición de la oxido nítrico dependiente del endotelio.

## **F) EFECTOS HEMATOPOYETICOS.**

El alcohol afecta directamente la hematopoyesis a través de efectos metabólicos y nutricionales, así como la inhibición directa de la proliferación de todos los elementos celulares de medula ósea. El trastorno hematológico mas común observado en los grandes consumidores crónicos de alcohol, es la anemia moderada producto de la deficiencia de ácido fólico. La anemia por déficit de hierro puede deberse por una mala dieta y por hemorragias gastrointestinales. El alcohol también se ha involucrado en producir diversos síndromes hemolíticos, algunos de los cuales se relaciona con hiperlipidemia y enfermedad hepática grave. De tal forma que el consumo crónico de alcohol altera los elementos en el torrente circulatorio, puede ocurrir anemia microcítica debida a perdida de sangre y deficiencia de hierro crónica; también puede presentarse anemia macrocítica y aumento de volumen corpuscular medio relacionado con deficiencias vitamínicas. La presencia de anemia normocítica puede manifestarse en daño severo sobre hematopoyesis, concomitante con daño severo al hígado, se manifiestan cambios morfológicos que incluyen la aparición de **equinocitos**, **esquistocitos** y **sideroblastos** en anillo. La anemia sideroblastica inducida por alcohol esta ligada a una pérdida de vitamina B6. Trombocitopenia reversible es otra complicación hematológica. La hemorragia puede presentarse por alteración de

factores de la coagulación que requieren para su síntesis vitamina K1; se propone que las plaquetas pueden ser atrapadas por bazo y medula ósea. En general en las células inmaduras hay alteraciones por déficit de folato. Se presentan neutrofilos hipersegmentados, reticulocitopenia e hiperplasia de medula ósea y si persiste la mala nutrición habrá cambios sideroblasticos, de tal forma que se disminuye la producción de la mayoría de los leucocitos, reduciendo la movilidad y adherencia de los granulocitos impidiendo la respuesta de hipersensibilidad tardía frente a nuevos antígenos. Se corre el riesgo de causar granulocitosis toxica concomitante con hiperesplenismo en cirrosis. En alcoholismo agudo las complicaciones hematológicas son leves, manifestando inhibición de la agregación plaquetaria e inhibición de la liberación de tromboxano TXA2.

### **G) EFECTOS INMUNOLOGICOS.**

El alcohólico crónico ha dañado su sistema inmunológico de tal forma, que es manifiesta la leucopenia, alteraciones de los subgrupos de linfocitos, decremento de la mitogénesis de las células T y cambios en la producción de inmunoglobulinas. En algunos pacientes hay depresión de la migración de leucocitos hacia áreas inflamadas lo cual puede explicar la resistencia inadecuada de los alcohólicos a infecciones pulmonares, tales como neumonía por Klebsiella, listeriosis, tuberculosis entre otras. En alcoholismo agudo y crónico los cambios inmunológicos reportados incluyen supresión de la función de los macrófagos alveolares, inhibición de la quimiotaxis de los granulocitos y menor numero de células T. El alcoholismo, altera la distribución y función de las células linfoides al alterar la regulación de

citosina, sobre todo la interleucina 2 y también puede producir supresión de la función de linfocitos T CD4 y la producción de IL-2 estimulada con concavalina A. Hay aumento *in vitro* de la replica de VIH. En el hígado, existe incremento de la función de las células de Kupffer. **Lo que esta bien claro es que con el consumo crónico de alcohol se predispone al desarrollo de infecciones especialmente pulmonares, y empeora la morbilidad e incrementa el riesgo de mortalidad en pacientes con neumonía. (Katzung 2005).**

#### **H) DESEQUILIBRIO ACIDO BASE, DE ELECTROLITOS Y SISTEMA ENDOCRINO.**

Al existir deficiencias dietéticas y desequilibrio acido-base en alcohólicos crónicos las concentraciones sanguíneas de potasio, magnesio, cinc y fosfato sufren reducciones. La hipopotasemia corporal total, inducida por vómitos, diarrea y una dieta desbalanceada, así como hiperaldosteronismo secundario severo, puede contribuir a la debilidad muscular, corriendo el riesgo de causar parálisis muscular periódica y arreflexia, esta situación se empeora con el uso de diuréticos. La deficiencia de magnesio puede añadir sensación de embotamiento y otros síntomas neurológicos; la hipocalcemia puede causar tetania y debilidad. Se realizaron experimentos que relacionan concentraciones bajas de zinc y los hallazgos fueron: disfunción gonadal, anorexia, retardo en cicatrización de heridas e inmunodeficiencia; los niveles bajos de fosfato pueden ser factor impotente en insuficiencia miocárdica, disfunción cerebral, debilidad muscular (músculos respiratorios), así como disfunción de leucocitos y plaquetas. Los alcohólicos crónicos con enfermedad

hepática crónica pueden tener trastornos en el equilibrio hídrico y de electrolitos, incluyendo ascitis, edema y derrames. Estos factores pueden relacionarse con disminución de la síntesis de proteínas e hipertensión portal.

Se desarrolla hipoglucemia como resultado de gluconeogenesis hepática alterada. Ciertos alcohólicos desarrollan también acidosis, y cetosis originada por factores lipolíticos excesivos, en especial por aumento de cortisol y hormona de crecimiento.

Hay reportes clínicos de ginecomastia en pacientes varones y atrofia testicular en alcohólicos con o sin cirrosis, sugiriendo esto un trastorno en la producción de esteroides gonadales

## **I) APARATO GENITOURINARIO, FUNCION SEXUAL**

De manera inicial se ha considerado que el alcohol a dosis moderadas aumenta el impulso sexual en varones; pero se presenta al mismo tiempo disminución de la capacidad de erección. Incluso en ausencia de trastorno hepático, una minoría de alcohólicos varones muestra atrofia testicular irreversible con reducción concomitante de túbulos seminíferos y pérdida de células espermáticas. En mujeres se produce amenorrea, disminución del tamaño de ovarios, ausencia de cuerpo amarillo y esterilidad asociada a abortos espontáneos.

## **J) MUSCULO ESTRIADO.**

Las dosis grandes de alcohol también dañan de manera irreversible el músculo estriado, causa inflamación y degeneración de los músculos y se presenta después de un periodo de alcoholismo

intenso y aparece en más del 20% de los alcohólicos que tienen esteatosis o cirrosis hepática. El músculo psoas, que permite que una persona acostada boca arriba levante la pierna estirada, es el más frecuentemente afectado. Los músculos afectados se palpan endurecidos y dolorosos y en los casos antiguos, puede haber atrofia muy severa. En esta alteración muscular se expresa incremento notorio de la actividad de la fosfoquinasa de creatinina en plasma. Si se suspende la ingesta de alcohol, el daño es reversible.

### **K) TEMPERATURA CORPORAL.**

La ingestión de etanol causa, una sensación de calor porque el alcohol aumenta el flujo sanguíneo cutáneo y gástrico. Tal vez también exista incremento de la sudoración, por ende se pierde calor con mayor rapidez, y la temperatura interna disminuye después del consumo de cantidades considerables de etanol. **El mecanismo regulador de la temperatura en si queda deprimido.** El decremento de temperatura puede tornarse pronunciado y llevar al sujeto a hipotermia peligrosa, sobre todo en niños.

### **L) DIURESIS.**

El alcohol inhibe la liberación de vasopresina (hormona antidiurética), de la parte posterior de la hipófisis, dando como resultado aumento de la diuresis. Los alcohólicos tienen menos gasto urinario que sujetos testigos, en relación a exposición de una dosis de etanol, hecho que sugiere tolerancia a los efectos diuréticos en el alcohólico crónico. (Collins y col., 1992). Los alcohólicos que están en

etapa de abstinencia muestran aumento en la liberación de vasopresina y retención consecuente de agua.

### **M) ALTERACIONES POR DEFICIENCIAS VITAMINICAS.**

Los alcohólicos suelen presentar deficiencias por disminución de la ingesta y/o absorción, o bien absorción irregular de nutrientes, entre ellos vitaminas. La neuropatía periférica, la psicosis de Korsakoff y la encefalopatía de Wernicke que se observa en los alcohólicos, probablemente depende de deficiencias vitamínicas del complejo B, en particular tiamina. **No se ha excluido la toxicidad directa producida por el etanol.** El abuso crónico de alcohol disminuye la ingesta de retinoides y carotenoides en la dieta, y aumenta el metabolismo del retinol por inducción de enzimas desintegradoras de estas vitaminas. El retinol y el etanol compiten por el metabolismo de las deshidrogenadas de alcohol; por lo tanto los complementos vitamínicos a base de vitamina A, se deben vigilar con sumo cuidado en personas que están ingiriendo alcohol, con el fin de evitar la toxicidad hepática inducida por el retinol. Los efectos antioxidantes del alfa-tocoferol (vitamina E), puede aminorar y generar radicales libres y por lo tanto incrementar la toxicidad hepática inducida por el alcohol. Se presenta también niveles sericos y cerebrales disminuidos de magnesio, lo cual tal vez contribuya en estos sujetos a lesiones cerebrales como apoplejía (ver tabla).

## **HEPATOPATIAS ORIGINADAS POR ALCOHOLISMO CRONICO**

### ***Factores implicados en la patogenia de la lesión hepática alcohólica.***

En distintos estudios epidemiológicos y en *series* de alcohólicos crónicos se ha observado que sólo una proporción relativamente reducida de los casos tienen lesiones hepáticas intensas, a pesar de una duración y una magnitud de la ingesta alcohólica similares a las de los alcohólicos sin lesiones. Se deduce, por lo tanto, que deben existir otros factores (dieta, genéticos), además del consumo crónico de alcohol, que influyen en el desarrollo de lesiones hepáticas.

Entre los factores genéticos que pueden ser responsables de esta susceptibilidad individual, uno de los más importantes es el sexo. **Es conocido que las mujeres desarrollan una lesión hepática más grave con una menor cantidad y una duración inferior de la ingesta que los varones.** Además, las mujeres con hepatitis alcohólica pueden evolucionar hacia una cirrosis, a pesar de la supresión de la ingesta, hecho que no se observa en los varones. Estos fenómenos pueden deberse a diferencias en el contenido corporal de agua, que determinarían un menor volumen de distribución del etanol en las mujeres. Los niveles plasmáticos de etanol que se alcanzan después de la ingesta de una cantidad de alcohol son más elevados en las mujeres que en los varones, lo que está en relación con una menor actividad del alcohol-deshidrogenasa gástrica en el sexo femenino y, posiblemente, a una menor oxidación del etanol en el estómago. Por último, estas diferencias podrían deberse a factores



hormonales, aunque este hecho no se ha demostrado en la especie humana.

Se ha observado que algunos antígenos de histocompatibilidad (HLA) son más frecuentes en los pacientes con cirrosis alcohólica que en controles sanos. Recientemente también se ha comprobado que la prevalencia de determinados antígenos es mayor en los alcohólicos con lesiones iniciales que en los que presentan cirrosis, como si tuvieran un efecto protector. Sin embargo, no se ha podido establecer una clara asociación entre la hepatopatía alcohólica y alguno de los antígenos del sistema HLA. También se ha considerado la prevalencia de las distintas isoenzimas de la alcohol-deshidrogenasa y de la aldehído-deshidrogenasa, sin que se haya podido demostrar que la población alcohólica tenga un patrón enzimático distinto/al de la población no alcohólica. Asimismo, en los alcohólicos con lesión hepática se ha observado una menor actividad de las enzimas que intervienen en el metabolismo oxidativo del etanol, relacionada con el grado de lesión hepática. Por ello, es probable que la disminución de la actividad de estas enzimas en el hígado de los alcohólicos sea más el resultado de una lesión celular que de un trastorno constitucional.

En los alcohólicos crónicos es frecuente que existan deficiencias nutricionales más o menos importantes, debido sobre todo a una dieta inadecuada, aunque el alcohol también puede interferir en la digestión, la absorción y el metabolismo de los principios inmediatos, las vitaminas y los oligoelementos. Los pacientes con hepatitis alcohólica presentan un consumo menor de calorías no alcohólicas,

principalmente glucidos y proteínas, que aquellos sin lesiones hepáticas o Con lesiones iniciales. Los alcohólicos crónicos también presentan deficiencias de vitaminas y oligoelementos, lo que podrán contribuir al desarrollo de ciertas lesiones como la fibrosis hepática.

Existen diversas alteraciones de la inmunidad tanto celular como humoral en los alcohólicos crónicos, en particular en los que presentan lesiones hepáticas. La influencia de estas alteraciones inmunitarias sobre la lesión celular no esta clara, ya que muchos de estos trastornos podrían ser una consecuencia de la lesión hepática más que su causa. Recientemente se ha descrito la presencia de anticuerpos frente a complejos acetaldehído-proteínas y se ha sugerido que los inmunocomplejos resultantes podrían estar en relación con la progresión de las lesiones hepáticas.

Por último, debe considerarse la influencia de otros agentes que pueden coexistir con el alcohol y ser los responsables del desarrollo de la lesión celular en los alcohólicos crónicos. En este sentido, se ha observado que la prevalencia de marcadores del virus de la hepatitis B en los alcohólicos es mayor en los que presentan lesión hepática que en los que no padecen daño hepático. Sin embargo, no existen evidencias claras que indiquen que el virus B sea un elemento que contribuya a la progresión de la lesión hepática. En los alcohólicos crónicos con lesión hepática se ha observado un aumento de la prevalencia de anticuerpos antiviral C, en relación directa con la gravedad de la lesión. Además, dentro de cada grupo de lesión alcohólica, los pacientes con antiviral C presentan alteraciones

biológicas más acusadas que los que no tienen anticuerpos. Todo ello sugiere que el virus de la hepatitis C puede contribuir al desarrollo de las lesiones hepáticas en los alcohólicos.

### **Esteatosis hepática alcohólica**

El depósito de grasa en el citoplasma de los hepatocitos es la lesión hepática más frecuente y se observa en la mayoría de los alcohólicos, como lesión única o asociada a otras alteraciones más graves.

**Patogenia,** La esteatosis hepática se produce como consecuencia de los cambios en el metabolismo de los lípidos ocasionados por el alcohol. En la patogenia de la esteatosis intervienen tanto un mayor aporte de los sustratos necesarios para la síntesis hepática de lípidos como un incremento de la actividad de las enzimas que interfieren en dicha síntesis. El etanol favorece el transporte de ácidos grasos al hígado no sólo a partir del tejido adiposo sino también a partir del intestino delgado. Además, durante la oxidación del etanol se forman equivalentes reducidos y dos moléculas de carbono que pueden ser utilizadas para la síntesis de lípidos, mientras que los cambios en el estado redox inhiben la oxidación de los ácidos grasos. La ingestión crónica de etanol incrementa la actividad de varias enzimas que intervienen en la síntesis de triglicéridos y de fosfolípidos. Finalmente, en el alcoholismo crónico existe una alteración de los microtubulos que dificulta la excreción de lipoproteínas al torrente sanguíneo.

**Anatomía patológica.** La lesión elemental consiste en el depósito de vacuolas de grasa de distinto tamaño en el interior del hepatocito. Estas vacuolas se van uniendo progresivamente hasta formar una gran vacuola sin membrana que ocupa todo el citoplasma y desplaza al núcleo hacia la periferia de la célula. En ocasiones se produce lesión celular, ya sea por la distensión que provoca la vacuola o por una alteración en las membranas celulares, que induce una respuesta inflamatoria con la participación de linfocitos y macrófagos, constituyendo los lipogranulomas. La esteatosis se localiza preferentemente en las áreas centrolobuliliares. aunque puede ocupar todo el lobulillo.

En los últimos años se ha descrito una forma especial de esteatosis en los alcohólicos caracterizada por la presencia de múltiples vacuolas grasas de pequeño tamaño en el citoplasma celular que no suelen desplazar al núcleo. Esta lesión, denominada esteatosis microvesicular alcohólica, se distribuye con preferencia en los hepatocitos situados alrededor de la vena central y se acompañaría de una sintomatología más florida. con acusados trastornos del metabolismo de los lípidos. La prevalencia de esta lesión es baja y probablemente refleja una mayor lesión celular. Por otra parte, aunque inicialmente se la describió como una lesión bien definida, puede existir junto con una hepatitis alcohólica y con grados más o menos intensos de colestasis hística.

**Cuadro clínico.** La **esteatosis** hepática aislada suele ser asintomática y manifestarse sólo por una hepatomegalia blanda e indolora.

Las pruebas biológicas son inespecíficas. Los datos más constantes son una elevación de la gammaglutamiltranspeptidasa (GGT) y pequeños aumentos de las transaminasas. A menudo se asocia a otras lesiones hepáticas, como fibrosis, hepatitis alcohólica o cirrosis, en cuyo caso la sintomatología depende de la lesión asociada.

La esteatosis hepática masiva tiene mayor repercusión clínica, ya que puede presentarse con manifestaciones de insuficiencia hepática grave, con descenso del tiempo de protrombina y con encefalopatía hepática. Es habitual que estos pacientes tengan una colestasis intensa, tanto clínica como histopatológica.

La esteatosis microvesicular alcohólica suele asociarse a esteatosis de vacuolas grandes y alteraciones propias de una hepatitis alcohólica. Desde el punto de vista clínico se presenta con sintomatología inespecífica, como astenia, anorexia, pérdida de peso, náuseas, vómitos y, en ocasiones, dolor abdominal. La hepatomegalia es constante y la ictericia frecuente. Las alteraciones de los lípidos séricos son prácticamente constantes, con aumento de las concentraciones de triglicéridos y de colesterol. En la mitad de los casos se comprueba un descenso importante del tiempo de protrombina y una hiperbilirrubinemia conjugada.

**Pronóstico y tratamiento de esteatosis.** El pronóstico de la esteatosis hepática alcohólica sin otras lesiones asociadas es, por lo general, favorable, pues la abstinencia de alcohol y la administración de una dieta equilibrada con suplementos vitamínicos conduce a la remisión de las lesiones. En la esteatosis masiva se han descrito

casos con una rápida evolución hacia la muerte cuando desarrollan encefalopatía. Una circunstancia infrecuente que puede ocurrir en estos casos de esteatosis masiva es la muerte súbita por embolia pulmonar grasa. La esteatosis microvesicular suele recuperarse con la abstinencia, aunque se han descrito algunos casos con colestasis intensa y alteración acusada de la función hepática, que pueden fallecer en poco tiempo.

La posible evolución de la esteatosis alcohólica a cirrosis hepática ha sido motivo de discusión durante muchos años. Si bien la esteatosis simple tiene un buen pronóstico, la evolución puede ser menos favorable en los pacientes que siguen bebiendo y que además tiene otras lesiones histológicas. En este sentido, se ha indicado que la presencia de una fibrosis perivenular es un signo predictivo de la progresión de la lesión hacia formas de fibrosis septal y cirrosis. Por el contrario, otros estudios han señalado que es la fibrosis sinusoidal o la fibrosis alrededor de las venas centrales la responsable de la progresión de las lesiones. En definitiva, parece claro que la fibrosis en el área 3 del ácino hepático es uno de los factores determinantes de la progresión hacia la cirrosis en los pacientes alcohólicos.

### **Fibrosis hepática alcohólica**

La fibrosis hepática sin lesiones de hepatitis alcohólica, sin esteatosis y sin cirrosis no es una entidad clinicopatológica y suficientemente reconocida. Sin embargo, se ha observado que existe un número creciente de pacientes alcohólicos que presentan un aumento del colágeno hepático como única lesión histológica. Se

había sugerido que la fibrosis dependería del colapso de zonas necrosadas tras una hepatitis alcohólica, pero en la actualidad se considera que es consecuencia del aumento de la actividad fibrogénica hepática; Las manifestaciones clínicas de la fibrosis hepática son más acusadas que las de los pacientes con cambios mínimos con esteatosis, pero menos intensas que las de la hepatitis alcohólica. Muchos pacientes tienen trastornos generales inespecíficos y hepatomegalia, en el 30% de los casos hay dolor abdominal y, en una proporción menor, ictericia. En la química analítica destaca un incremento de la transaminasemia. La evolución de la fibrosis hepática es poco conocida, pero se considera que: la fibrosis pericelular y el engrosamiento de la pared de las venas terminales podrían tener un papel importante en la progresión a la cirrosis.

### **Hepatitis alcohólica**

El término hepatitis alcohólica, utilizado inicialmente para describir un síndrome clinicopatológico, define alteraciones morfológicas que se asocian a manifestaciones clínicas muy variables, las cuales abarcan desde cuadros asintomáticos hasta otros de insuficiencia hepatocelular grave con ictericia, ascitis y encefalopatía hepática.

**Anatomía patológica.** La hepatitis alcohólica se caracteriza por la existencia de áreas de necrosis celular, con un infiltrado inflamatorio constituido por leucocitos polimorfonucleares, en general de localización centrolobulillar. En estas áreas de necrosis los hepatocitos son grandes y presentan un citoplasma claro, en cuyo interior se

observan agregados de un material homogéneo, intensamente acidófilo, de límites irregulares y de localización perinuclear, que reciben el nombre de hialina alcohólica o cuerpos de Mallory, y están constituidos por una agregación de fibrillas de naturaleza proteica. Estas lesiones pueden asociarse a esteatosis, fibrosis o cirrosis. La localización preferentemente centrolobulillar de las lesiones explica la observación de colagenización reparativa de esta área y el desarrollo de hipertensión portal. A veces puede observarse una proliferación periportal de conductillos biliares alrededor de los cuales existe un infiltrado inflamatorio de neutrófilos que se asocia a una intensa colestasis. Estos datos morfológicos obligan a descartar una obstrucción de las vías biliares extrahepáticas.

**Cuadro clínico hepatitis alcohólica.** El espectro clínico de la hepatitis alcohólica es muy amplio y comprende desde formas asintomáticas hasta formas fulminantes con insuficiencia hepatocelular. Por lo general se trata de alcohólicos crónicos que en el curso de un período de intensificación de su ingesta alcohólica presentan astenia, anorexia, náuseas y vómitos. Al cabo de pocos días aparece dolor abdominal de predominio en hipocondrio derecho y epigastrio, ictericia y fiebre. La palpación del abdomen permite comprobar una hepatomegalia dolorosa. El resto de la exploración muestra, a menudo, otros estigmas de alcoholismo, como hipertrofia parotídea, neuritis periférica, lengua carencial e, incluso, estigmas de habito cirrótico. Los exámenes biológicos revelan signos discretos de insuficiencia hepatocelular, con transaminasas ligeramente elevadas, que rara vez sobrepasan las 300 U/mL (5,000 nKat/L). Casi siempre la



ASAT es superior a la ALAT, con cociente ASAT/ALAT habitualmente mayor de 2. La GGT suele estar muy elevada. Asimismo, por lo común se hallan presentes signos de colestasis, con hiperbilirrubinemia conjugada y elevación de la fosfatasa alcalina. La anemia macrocítica es secundaria al alcoholismo y a carencias nutritivas. En la hepatitis alcohólica se observan con frecuencia trombocitopenia y leucocitosis con desviación a la izquierda. Estos casos hay que descartar una infección concomitante.

Estas manifestaciones clínicas de la hepatitis alcohólica sugieren a veces, un abdomen agudo, como una colecistitis, una colangitis o un absceso hepático. La identificación del factor etiológico reviste gran importancia para establecer el diagnóstico. En otros casos la hepatomegalia puede tener la superficie abollonada, donde se ausculta un soplo debido a la presencia de taponamientos de las arterias y venas intrahepáticas y a un aumento del flujo arterial hepático. En estos casos debe efectuarse el diagnóstico diferencial con el carcinoma hepatocelular.

En ocasiones la hepatitis alcohólica es totalmente asintomática, y se diagnostica en pacientes alcohólicos que van a consulta por problemas extrahepáticos o que están ingresados para el tratamiento del síndrome de dependencia alcohólica y a los que se practica una biopsia hepática debido a la presencia de alguna alteración biológica. Otras veces predominan las manifestaciones propias de una hepatopatía crónica, en particular las derivadas de una hipertensión portal, como ascitis o hemorragia digestiva por varices esofágicas. En

estos casos es frecuente hallar un aumento de colágeno en las áreas centrolobulillares, lo que explica la hipertensión portal. Con menor frecuencia la hepatitis alcohólica cursa con signos y síntomas de insuficiencia hepatocelular grave, falleciendo los pacientes a los pocos días con una insuficiencia renal progresiva, En otras ocasiones la hepatitis alcohólica se manifiesta como una colestasis muy intensa, de instauración brusca, simulando una etiología obstructiva, lo que puede dificultar el diagnóstico. Recientemente se han descrito casos de colestasis simple sin lesiones de hepatitis alcohólica atribuible al efecto tóxico del alcohol sobre la secreción biliar. **A veces el cuadro de hepatitis alcohólica se asocia a esteatosis masiva, hemólisis e hiperlipemia transitoria, constituyendo el síndrome de Zieve.** El aumento de los lípidos sanguíneos se produce fundamentalmente a expensas de los triglicéridos, lo que explica el aspecto lechoso y turbio del plasma.

**Pronóstico.** La mortalidad inmediata de la hepatitis alcohólica oscila entre el 10 y el 25% de los casos; esta variabilidad se halla determinada por la distinta gravedad de los pacientes incluidos en cada serie. Una hiperbilirrubinemia superior a 12 mg/dL (205,2 f-Imol/L), un tiempo de protrombina inferior al 50% y la presencia de encefalopatía hepática y de insuficiencia renal son indicadores de la mala evolución de la enfermedad, ya que la mayoría de los pacientes con uno o más de estos trastornos fallecen en un corto período de tiempo, por lo general durante su estancia hospitalaria. Debe considerarse que estos factores sólo son válidos cuando reflejan propiamente la intensidad de la insuficiencia hepatocelular.

La hepatitis alcohólica es una lesión precirrótica y se ha considerado que sería el paso intermedio obligado para que los alcohólicos crónicos desarrollaran una cirrosis. **Se ha demostrado que la persistencia del consumo de alcohol, la extensión de la lesión hepática y el sexo femenino son factores que contribuyen al desarrollo de una cirrosis.**

**Tratamiento, Abstinencia.** Aunque existe una serie de factores de predisposición individual que influyen en la progresión de la hepatitis alcohólica aguda, la persistencia de la ingesta alcohólica desempeña un papel fundamental en la evolución de la enfermedad, aunque algunas mujeres desarrollan una cirrosis a pesar de la abstinencia.

*Medidas generales.* En el tratamiento de la hepatopatía alcohólica es fundamental aplicar de manera precoz, sobre todo en las formas graves que requieren hospitalización, una serie de medidas de carácter general que por sí solas permiten reducir sensiblemente la mortalidad inmediata de estos pacientes. A menudo, los enfermos afectados de una hepatitis alcohólica ingresan con signos acusados de deshidratación y desnutrición. La rehidratación, la corrección de los trastornos electrolíticos y el aporte calórico suficiente son capaces de mejorar notablemente el estado general del enfermo. **También es importante el tratamiento adecuado de las infecciones y de otras complicaciones (ascitis, encefalopatía y hemorragia digestiva) muy frecuentes en estos pacientes. Es conveniente administrar vitamina K, así como preparados polivitamínicos del complejo B,**

**en particular tiamina, niacina y fosfato de piridoxal. Por último, se debe prevenir y tratar el síndrome de abstinencia.**

***Tratamiento específico.*** Se han ensayado multitud de tratamientos específicos: glucocorticoides, esteroides anabolizantes, nutrición con aminoácidos, antitiroideos, hormonas hepatotróficas (insulina y glucagón), antifibrogénicos (colchicina, d-penicilamina), cianidanol, silimarina y s-adenosil, metionina. Los resultados obtenidos hasta el momento son negativos o contradictorios. **En la actualidad los tratamientos más prometedores son los glucocorticoides y la nutrición parenteral con aminoácidos.**

### **Hepatitis crónica alcohólica**

Los alcohólicos presentan con relativa frecuencia lesiones semejantes a una hepatitis crónica de etiología vírica, pero el hecho de que se recuperen tras la supresión de la ingesta alcohólica es muy sugestivo de que el agente responsable de la enfermedad sea el alcohol. La hepatitis crónica que presentan los alcohólicos no tiene unas características clínicas definidas y en general se detecta al practicar una biopsia hepática. Las Únicas diferencias analíticas de estos pacientes son unos niveles de ALAT inferiores a los que se detectan en la hepatitis crónica C. Asimismo, es más frecuente que exista un aumento del volumen eritrocitario y del cociente  $ASA / ALAT$  Y una menor concentración sérica de proteínas totales y de albúmina. Estas alteraciones se producirían como consecuencia del consumo crónico de alcohol. La detección de los anticuerpos antivirales

C permite delimitar mejor la responsabilidad del alcohol en estas hepatitis crónicas.

### **Cirrosis hepática alcohólica**

La cirrosis hepática alcohólica es uno de los principales problemas de salud en México ya que es la séptima causa de mortalidad general y la quinta después de los accidentes y complicaciones por alcoholismo. Este padecimiento constituye una de las 10 principales causas de hospitalización en las instituciones de salud, con una elevada tasa de mortalidad (24 defunciones por 100,000 habitantes).

El impacto social y económico de la cirrosis hepática probablemente ha sido desestimado en favor de otro tipo de padecimientos, y a pesar de que ésta es considerada como un problema de salud pública, no se le ha estudiado formalmente en épocas recientes. No se cuenta con suficiente información epidemiológica acerca de esta enfermedad en la población mexicana, y la que existe se encuentra habitualmente fragmentada. De igual manera, no existe un análisis que permita establecer pautas adecuadas de prevención y tratamiento. Por otro lado, informes preliminares indican que podría haber diferencias epidemiológicas importantes de la enfermedad, según el género y los factores de riesgo, aparte de las ya conocidas en relación con las diversas áreas geográficas o con el tipo de bebida que consumen los pacientes con cirrosis alcohólica. Esto último es, a su vez, otro aspecto de interés

pues, aunque no se ha publicado formalmente, se piensa que el alcoholismo es la principal causa de la cirrosis hepática.

La cirrosis hepática alcohólica presenta las mismas manifestaciones clínicas que la cirrosis de otra etiología, aunque son más frecuentes las alteraciones ligadas al alcoholismo. En este sentido son más evidentes los signos de desnutrición e hipovitaminosis, la hipertrofia parotídea y la retracción palmar de Dupuytren, así como las manifestaciones extrahepáticas de alcoholismo crónico, como polineuropatía, trastornos de conducta o cuadros delirantes indicativos de un síndrome de abstinencia.

La evolución de la cirrosis alcohólica es variable, pero en general la supervivencia depende de la prosecución o el abandono del consumo de bebidas alcohólicas. Aunque el efecto beneficioso de la abstinencia no está suficientemente respaldado.

La cirrosis hepática representa un problema de salud mundial y es una causa importante de mortalidad. La cirrosis alcohólica, la etapa final de daño al hígado inducido por alcohol, actualmente es la 4a causa de muerte en hombres de edad media y no existe un tratamiento 100% efectivo. La cirrosis se caracteriza por un aumento exacerbado de depósito de colágena en el parénquima hepático reemplazando a los hepatocitos produciendo mal funcionamiento del hígado. Además conforme se complica la cirrosis hay mayor secreción y se produce hipocoagulación así como sangrados internos, esto se

debe a mecanismos los cuales activan mecanismos que limitan la degradación del exceso de matriz extracelular en el hígado.

De esta manera el estadio terminal de la hepatopatía crónica alcohólica, es expresado en la **destrucción difusa de la arquitectura hepática normal por tabiques fibrosos que rodean nódulos degenerativos de hepatocitos**. La destrucción de la arquitectura hepática causa la reorganización de la arquitectura vascular con la formación de interconexiones entre los vasos aferentes y eferentes.

***Micronodular***. Nódulos < 3mm, uniformes, tabiques fibrosos delgados.

***Macronodular***. Cambio difuso nodular de la superficie externa y de corte. Nódulos > 3mm, irregulares tabiques fibrosos de grosor variable con englobamiento de triadas portales y proliferación de conductillos biliares.

***Mixta***: Expresión clínica silente, inespecífica, insuficiencia hepática, hipertensión portal, desarrollo de carcinoma hepatocelular.

La transición entre la hepatitis alcohólica y la cirrosis es gradual, sutil y difícil, de detectar en qué momento se produce. El consenso actual es que el enfermo alcohólico con daño hepático entra en una pendiente continua que se inicia con la degeneración de grasa, sigue con la hepatitis alcohólica de gravedad variable, desemboca en una cirrosis micronodular (llamada así porque el hígado se llena de pequeñas nodulaciones duras del tamaño de una lenteja o aún menores) y termina en la cirrosis macronodular (con nódulos grandes, del tamaño de una uva o de un limón y finalmente puede desarrollar

un carcinoma hepatocelular, que es una de las variedades del cáncer de hígado. En este camino existen otras varias salidas cuyo sentido depende de que el paciente abandone el alcohol o lo siga ingiriendo y del grado de lesión hepática que ya tenga. Se habla aparte de un cierto grado de susceptibilidad al tóxico que es variable y que hace que algunos pacientes sean más propensos que otros a que su estado se agrave. Las salidas más importantes son tres:

- El paciente desarrolla hepatitis alcohólica y continúa bebiendo. Su pronóstico es que fallezca a corto plazo, por insuficiencia del hígado.
- El enfermo tiene ya cirrosis alcohólica y es incapaz de interrumpir su ingestión de alcohol. Este paciente, lo más probable es que fallezca por complicaciones de la insuficiencia hepática en plazos variables, dependiendo de la gravedad de su cirrosis.
- El paciente ya ha desarrollado hepatitis o una cirrosis alcohólicas, pero decide y logra dejar de beber. En el mejor de los casos sus lesiones hepáticas regresan o se estabilizan, sobre todo si son de las de tipo agudo.

En el peor de los casos siguen progresando hasta que se establece la insuficiencia hepática irreversible. En este grupo todavía existe otra alternativa, que es la transformación de su cirrosis micronodular en macronodular, que a su vez puede desarrollar un cáncer hepático, en un número significativo de casos. Dentro de las lesiones crónicas (a largo plazo) se debe mencionar que la cirrosis provoca alteraciones en la circulación de la sangre que llega al hígado por la vena porta que se congestiona y aumenta la presión dentro de ella, debido a que la



sangre no puede entrar con facilidad a un hígado endurecido. En estas condiciones, se deriva el torrente sanguíneo hacia otros territorios como las venas de la parte inferior del esófago, que por no estar acostumbradas a esa cantidad de sangre, se dilatan por aumento de la presión en ellas y se transforman en várices. Estas várices esofágicas y de la parte alta del estómago, pueden romperse y sangrar. **Estas hemorragias son muy difíciles de controlar por lo que tienen una alta tasa de mortalidad.**

Aún cuando se han ideado tratamientos quirúrgicos bastante efectivos para descomprimir esas venas y derivar la sangre a otros territorios menos peligrosos (derivaciones porto sistémicas) el pronóstico de estos pacientes sigue siendo malo porque la lesión más importante es la que ya se ha establecido en el hígado y que con frecuencia se agrava por el trauma que representa una cirugía mayor. En estas condiciones, no es raro que se desencadene uno o varios episodios de confusión mental que puede llegar a la pérdida total del conocimiento (coma hepático) y a la muerte, debida a la incapacidad del hígado para destruir los tóxicos de la sangre, del tipo del amoníaco, que se produce normalmente en alguno de los pasos de la digestión de las proteínas.

Así la hemorragia masiva no es rara en los alcohólicos. La mortalidad es alta cuando coexiste con cirrosis hepática. De especial interés es la elevada frecuencia de infecciones en sujetos alcohólicos crónicos. Se dice que el 10 % sucumben por neumonías. La tuberculosis es más frecuente en alcohólicos y el alcoholismo crónico

es común en individuos tuberculosos. A los mecanismos específicos de disminución en las defensas, deben agregarse otros factores debilitantes generales como la desnutrición, la pancreatitis y la cirrosis hepática.

**Lugar que ocupa la mortalidad por cirrosis hepática y otras enfermedades crónicas del hígado derivadas del alcoholismo como causa de muerte en la población total y por sexo, según grupo de edad, en la República Mexicana, 1996.**

---

<b>Edad</b>	<b>Total</b>	<b>Masculino</b>	<b>Femenino</b>
Total	4	4	9
< 1 año	15	16	13
1-4 años	14	15	14
5-14 años	16	16	15
15-24 años	11	10	17
25-34 años	3	3	5
35-44 años	1	1	1
45-54 años	1	1	1
55-64 años	2	1	2
65 y más	6	6	11

---

Fuente: Secretaría de Salud, Dirección General de Información y Estadística, Mortalidad por causa, 1998.

Cabe resaltar que en el sexo femenino, entre los 35 y 64 años de edad, la MCH es también la primera o segunda causa más importante de muerte en bebedoras mujeres. Esta observación requiere evaluaciones adicionales, para determinar si esta característica es un fenómeno continuo o sólo ocurrió de manera aislada en el año de 1996; en caso de ser un fenómeno persistente, habrá de determinarse si es una contribución de algunas entidades federativas, o es un fenómeno generalizado. Esto es de gran interés porque existe la opinión muy difundida de que esta forma de presentación de la cirrosis se limita preferentemente al sexo masculino.

**Mortalidad por cirrosis hepática en hombres y mujeres de entidades federativas con alta y baja mortalidad por esta causa en 1998.**

**Hombres**

Entidad federativa	Tasa	Entidad federativa	Tasa
Distrito Federal	37.0	Sonora	11.4
Hidalgo	68.0	Durango	9.0
Edo. de México	54.3	Nuevo León	12.6
Puebla	53.4	Sinaloa	7.0
Tlaxcala	51.0	Zacatecas	8.1
$\bar{X}$	52.7	9.5	R.R. = 5.5

**Mujeres**

Entidad federativa	Tasa	Entidad federativa	Tasa
Distrito Federal	11.0	Sonora	3.0
Hidalgo	29.0	Durango	4.0
Edo. de México	20.3	Nuevo León	5.0
Puebla	14.1	Sinaloa	2.3
Tlaxcala	25.0	Zacatecas	2.3
$\bar{X}$	19.9	3.3	R.R. = 6.0

**Quince países de América con mayores tasas de mortalidad por cirrosis hepática alcohólica a finales de la década de los años 90.**

Tasa ajustada Hombres		Tasa ajustada Mujeres	
	(10 <sup>5</sup> )		(10 <sup>5</sup> )
Guayana Francesa	38.6	Guayana Francesa	20.8
México	37.2	R. Dominicana	11.1
Puerto Rico	25.6	Bahamas	10.0
Chile	22.9	México	9.9
Bahamas	21.1	Surinam	7.9
Guyana	21.0	Guadalupe	7.8
Guadalupe	20.0	Chile	7.3
R. Dominicana	17.9	Guyana	7.2
Guatemala	17.2	Dominica	6.7
Surinam	16.1	Belice	6.7
Brasil	15.9	Guatemala	5.8
Venezuela	14.5	Puerto Rico	5.2
El Salvador	13.3	Costa Rica	4.5
Ecuador	12.3	Cuba	3.9
Costa Rica	11.8	Perú	3.8

Fuente: OPS. Las condiciones de salud en las Américas, 1996-1999

## ALCOHOLISMO Y CANCER

### LA RELACION ALCOHOL-CANCER

Se ha establecido una relación entre beber alcohol y el incremento de riesgo de cáncer gastrointestinal asimismo de otros tipos de cáncer. Esto se basa en recientes investigaciones que se han enfocado en el acetaldehído, molécula resultante del metabolismo del alcohol el cual se sospecha sea carcinogénico.

Esto esta relacionado con investigaciones donde se reporta que las poliaminas (los cuales son compuestos esenciales para el crecimiento celular) reaccionan con el acetaldehído dando lugar a una serie de reacciones que generan daño al ADN, y esto desencadena la formación de cáncer.

Hay que recordar que aunque las poliaminas son moléculas pequeñas se encuentran en todas las células y al consumir alcohol se produce un incremento de acetaldehído el cual entra en contacto con varias células.

Aunque las poliaminas usualmente son consideradas “buenos chicos” porque brindan protección al ADN para evitar daños oxidativos. Recientemente se encontró que las poliaminas facilitan la conversión de acetaldehído a crotonaldehido (CrA), el cual es un compuesto contaminante para el organismo, lo cual causa cáncer en animales. Este compuesto químico altera el ADN, generando una base de ADN abnormal y mutagenica la cual es llamada *adduct* Cr-PdG.

Con esto se concluye que las poliaminas estimulan la formación de Cr-PdG *adducts* por el acetaldehído y esto nos provee de un mecanismo para explicar como el consumo de alcohol incrementa el riesgo de padecer algunos tipos de cáncer.

Aunque estudios previos mostraron que el acetaldehído podía convertirse en el mutagenico Cr-PdG, se manejaron altas concentraciones de acetaldehído; sin embargo los nuevos estudios han sido llevados acabo en concentraciones que se encuentran en la saliva humana durante el consumo de alcohol para obtener datos concretos.

### **Los riesgos de beber y el cáncer**

Con la evidencia anterior de que el consumo tanto agudo como crónico puede aumentar los riesgos de cáncer. Se cree que entre el 2 al 6% de personas con cáncer a nivel mundial están relacionados con el alcohol según la Agencia Internacional para Investigaciones en cáncer (IARC, por sus siglas en inglés).

**Epidemiologia:** se ha mostrado una asociación dosis-dependencia entre el consumo de alcohol y ciertos tipos de cáncer, entre los que están:

Cáncer de colon y recto, cáncer de mama, cáncer faringe, laringe y esófago, cáncer de hígado, cáncer pancreático, cáncer en riñón, leucemia y de se cree que puede favorecer el cáncer de ovario, próstata, melanoma cáncer de piel no-melanoma y cáncer de pulmón.

Cabe mencionar que el cáncer en alcohólicos tiende a generar metástasis con mayor rapidez sobre todo los que involucran tracto digestivo superior.

Los datos epidemiológicos indican que para algunos tipos de cáncer como el de boca, laringe, faringe entre otros el alcohol juega un rol directo en la causa de estos; en otros tipos de cáncer como el de mama e hígado el alcohol juega un papel indirecto al dar marcha a una serie de mecanismos que generan el cáncer.

En hombre se ha logrado identificar en que padecimientos de cáncer el alcoholismo crónico juega un papel concomitante y que porcentaje le corresponde: 10% de las personas que padecen cáncer de vejiga, 5% de cáncer pancreático. En el caso de cáncer de pulmón no se ha encontrado una relación directa o indirecta con el alcoholismo crónico.

En la mujer adulta estudios han arrojado suficiente información para correlacionar el consumo de alcohol con algunos tipos de cáncer y aunque los porcentajes son menores no deja de ser importante. El 6% del cáncer en endometrio es cooriginado por alcoholismo crónico, en el linfoma no-Hodgkin el 2% esta relacionado con el alcoholismo y en el cáncer de ovario, el consumo crónico de alcohol esta en relacionado con 3% de los padecimientos.

## **CARCINOGENICO Y COCARCINOGENICO EL ALCOHOL**

En su edición novena del “Reporte de Carcinógenos” del Departamento de Salud y Servicios Humanos del Gobierno Estadounidense se reconoce que el beber alcohol puede actuar como carcinogénico sobre todo para los tipos de cáncer de boca, faringe, y esofágico. Aunque este estudio se inicio en 1978 por orden del congreso estadounidense como una reforma para educar tanto a la gente como a los profesionales de salud, el estudio previo indicaba que el alcohol actuaba como un posible catalizador pero no como un carcinogénico hasta el 2001 cuando se concluyo que no solo es cocarcinogenico si no que también carcinogénico como concluyeron en el estudio la National Institute Of Standards and Technology (NIST); el National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) y el U.S. Department of Health and Human Services. El alcohol puede ser un cocarcinogenico cuando interactúa con ciertas enzimas que al entrar en contacto con el acetaldehído alteran la actividad de estas enzimas sobre todo con el citocromo P-450.

También hay que recordar que en los alcohólicos crónicos el alcohol reduce los niveles de hierro, zinc, vitamina E y algunos del complejo B, que por su falta pueden derivar en cáncer en colon, hígado o esófago. También un reciente estudio informa que incluso dos tragos por día niegan cualquier beneficio de una “dieta anticancer de colon” (esta dieta sugiere consumo alto de ácido fólico, complejo vitamínico B consumiendo frutas frescas y verduras; y consumiendo aceites con omega 3 y omega 6), ya que el alcohol reduce los niveles de ácido fólico y no permite la asimilación de las vitaminas ni los

aceites Omega; por ende no se genera una acción preventiva y si aumenta el riesgo de cáncer de colon.

El alcohol también suprime el sistema inmunitario lo cual hace más vulnerables y/o susceptibles de varias infecciones y también al cáncer.

### **CANCER DE ESOFAGO**

Los alcohólicos crónicos tienen una incidencia mayor de cáncer esofágico que el general de la población. El riesgo aparece cuando hay un incremento en el consumo de tragos (4-6 aprox.). Se estima que el 75% del cáncer en esófago es atribuible al consumo crónico de alcohol.

### **CANCER DE BOCA, FARINGE Y LARINGE**

El 50% de las personas que padecen cáncer de boca, en la faringe y en laringe están relacionados con un consumo crónico de alcohol; y si estas personas fuman se aumenta el porcentaje de modo dramático.

### **CANCER DE HIGADO**

Los datos obtenidos en estudios recientes señalan que los bebedores crónicos corren el riesgo de padecer cáncer en hígado sin asociación a cirrosis u otro padecimiento hepático. De hecho en África y Asia se calcula que solamente por alcoholismo halla 50-54 personas por 100,000 al año con este padecimiento; y en Estados Unidos aunque es relativamente poco común (5 personas por 100,000 habitantes), se cree que estos datos suban un 36% en los próximos años por el excesivo consumo alcohólico. En el hígado no se conoce el mecanismo que genera el cáncer totalmente. En Estados Unidos el



80% de los pacientes con cáncer tienen cirrosis, y 27% de ellos son positivos en los exámenes para hepatitis alcohólica. Además los últimos estudios en los bebedores crónicos demuestran que se puede acelerar o desarrollar cáncer cuando, estos llegan a padecer Hepatitis viral tipo C

## **CANCER DE MAMA**

Después de estudiar 150,000 casos de cáncer de mama y su relación con el consumo de alcohol se ha concluido que beber tan solo un trago por día incrementa el riesgo de cáncer en un 7%. A nivel mundial el riesgo es de 4%.

El jefe del estudio Profesor Valerie Beral de la Clínica Radcliffe en Oxford, declaro que este estudio analizo también 53 estudios previos que buscaban encontrar una relación alcohol-cáncer de mama.

Las mujeres que beben modera y excesivamente alcohol durante el embarazo podrían contribuir a incrementar el riesgo de padecer cáncer de mama en sus hijas, esto en base a un estudio de la Asociación Americana para la Búsqueda de cáncer (AACR por sus siglas en ingles). Este estudio indica que el consumo de alcohol genera altas cantidades de estrógenos circulantes los cuales pueden penetrar en el útero y de esta forma el producto desarrolla células vulnerables que tiempo después pueden volverse tumores malignos. Cabe resaltar que no se ha establecido la cantidad de alcohol con la cual no habría daño.

## **SÍNDROME DE ALCOHOLISMO FETAL**

El consumo o abuso del alcohol somete a las mujeres embarazadas a los mismos riesgos que a la población en general. **Sin embargo, esto está asociado con el síndrome de alcoholismo fetal y somete al feto a riesgos extremos y únicos.** La etapa del embarazo en la que consume alcohol es importante: durante el primer trimestre es más peligroso que durante el segundo trimestre y éste es, a su vez, más peligroso que durante el tercero.

### **Acción del alcohol en el desarrollo fetal**

El consumo de alcohol en el embarazo puede producir una transferencia placentaria muy rápida de este y acetaldehído que es lo que genera los daños en el feto. Una mujer embarazada que consuma cualquier cantidad de alcohol está en riesgo, ya que aún no se ha establecido ningún nivel de "seguridad" con la ingestión de alcohol durante el embarazo.

Sin embargo, en términos generales, mientras mayor sea el consumo, mayores parecen ser los riesgos. Los defectos congénitos múltiples relacionados con el síndrome "clásico" de alcoholismo fetal están más comúnmente asociados con el consumo excesivo de alcohol o alcoholismo.

### **Síntomas:**

El FAS es una embriofetopatía de gravedad variada, con una frecuencia elevada y cuya característica es:

- **Retardo en el crecimiento intrauterino:** deficiencias en el crecimiento del feto y del recién nacido en todos los parámetros (circunferencia craneana, peso, talla).
- Retardo en el crecimiento acompañado de disminución en las funciones mentales (de leve a severa).
- Anomalías faciales como cabeza más pequeña de lo normal (microcefalia), maxilar superior pequeño, nariz pequeña y curvada hacia arriba, surco labial liso (ranura en el labio superior), labio superior liso y delgado, y ojos pequeños, rasgados y de aspecto extraño con pliegues epicánticos.
- Defectos cardíacos como el defecto septal ventricular (DSV) o el defecto septal auricular (DSA).
- Anomalías en algunas partes de las extremidades como en las articulaciones, las manos, los pies, los dedos de las manos y los dedos de los pies.

Otros síntomas son:

- Retraso en el crecimiento intrauterino y neonatal con diagnósticos ocasionales de retraso en el desarrollo.
- Retraso en el desarrollo y evidencia de retardo mental de leve a moderado (el coeficiente de inteligencia fluctúa de 50 a 85 con un promedio reportado en alrededor de 65).
- dismorfogenia de predominio facial, anomalías esqueléticas (en las extremidades), al igual que temblor, agitación y llanto en el recién nacido.

## **Signos y exámenes:**

Las manifestaciones son:

- pliegues oculares epicánticos, cornetes poco formados.
- dientes pequeños con defecto de esmalte
- surco palmar aberrante
- comunicaciones intraoculares o intraventriculares cardíacas
- microcefalia con retraso mental
- descenso de la triyodotironina sérica (T3)
- agrupación de anomalías craneofaciales; disfunción aguda del SNP y SNC falta pre o posnatal o ambas de crecimiento; y fallas de lenguaje y psicomotoras

Además el examen del bebé puede mostrar un soplo cardíaco u otras evidencias de anomalías cardíacas y, a medida que el bebé crece, se pueden presentar evidencias de retardo en el desarrollo mental.

Los exámenes son, entre otros:

- Ultrasonido del embarazo que puede mostrar la presencia de un retardo en el crecimiento intrauterino.
- ECG (bebé) ecocardiograma (bebé).
- Niveles de alcohol en la sangre de mujeres embarazadas que muestran signos de intoxicación etílica.

## **Anomalías Craneoencefálicas con diagnóstico FAS**

Consta de un modelo de microcefalia philtrum largo y liso, fisuras palpebrales acortadas, parte media de la cara plana y pliegues epicánticos.

Volúmenes disminuidos en los ganglios basales, el cuerpo caloso, el encéfalo y el cerebelo.

Aun que las anomalías craneofaciales no sean evidentes en los niños o no haya retraso de crecimiento las evaluaciones psicomotoras evidencian el FAS. Se puede obtener mejoras de la cognición paulatinamente pero el 70% de los efectos prenatales nocivos del alcohol son irreversibles.

### **EFFECTOS DEL ALCOHOL SOBRE EL FETO (FAE)**

Existe otro daño teratogénico en el feto que no es igual al FAS, pero sus daños tienden a ser menos irreversibles.

El FAE son trastornos del desarrollo neurológico vinculados con la exposición al alcohol y es más alta la incidencia que el FAS a razón de 3 a 1, lo cual lo hace un problema de salud pública, ya que está ligada con el déficit de atención y la hiperactividad infantil, retraso mental, o problemas de aprendizaje, o todos o una combinación de los anteriores.

La concentración máxima del alcohol en sangre alcanzada puede ser un factor crítico en el tipo de FAE que el niño pueda desarrollar por ejemplo los déficit de atención que se han visto en hijos de madres bebedoras agudas y crónicas. Hay estudios que sugieren que incluso el consumo moderado de alcohol (dos copas al día) durante el segundo trimestre del embarazo se correlaciona con alteraciones del rendimiento académico por déficit de atención e hiperactividad.

## GENETICA DEL ALCOHOL

Estudios realizados en gemelos y en sujetos adoptados aportan evidencias sustanciales de que un componente genético mayor opera en el desarrollo del alcoholismo, pero no se conoce aún con exactitud cómo se transmite el riesgo para desarrollar este trastorno.

Hoy en día, la atención está dirigida a la secuencia de ADN que codifica para la síntesis de las proteínas del receptor D2 de dopamina.

Estudios genéticos han encontrado una asociación entre un riesgo aumentado de alcoholismo particularmente severo y el alelo menor del gen para receptor D2 de dopamina<sup>10,11,12</sup>. Sin embargo, estudios posteriores de metanálisis refieren que esta asociación se debía a errores en la muestra y a variaciones étnicas en los alelos, y que no constituía una importante asociación fisiológica.

Otros estudios han comenzado a examinar la relación entre alcoholismo y genes para la codificación de proteínas involucradas en la neurotransmisión serotoninérgica. Se ha encontrado una relación entre el alcoholismo de inicio temprano y anomalías serotoninérgicas. Cloninger y cols., han planteado la hipótesis de que existen sistemas específicos de neurotransmisores en la estructura de la personalidad del individuo.

## NEUROADAPTACIÓN, NEUROTRANSMISORES Y FÁRMACOS EN EL TRATAMIENTO DEL ALCOHOLISMO.

### NEUROADAPTACIÓN, NEUROTRANSMISORES Y RECEPTORES

La búsqueda de nuevos fármacos para el tratamiento de las adicciones ha mostrado la complejidad de las reacciones del cerebro ante diversas sustancias adictivas, entre ellas, el alcohol.

En el proceso por mantener una homeostasis permanente en el organismo, múltiples sistemas fisiológicos tratan de compensar los cambios inducidos por las sustancias adictivas. Esta homeostasis, paradójicamente, también es responsable de conducir a la tolerancia y a las manifestaciones del síndrome de abstinencia en las diferentes adicciones, y se le conoce en la actualidad como neuroadaptación.

En el alcoholismo estos mecanismos se desarrollan a la par en vías excitatorias e inhibitorias neuronales, y los neurotransmisores y sus receptores desempeñan un papel principal (10, 20), así como también diversas áreas cerebrales determinadas que participan en lo que se conoce como *sistemas de recompensa*.

Antes de la ingesta de alcohol, el cerebro se encuentra en un estado de equilibrio u homeostasis fisiológica. Con la ingesta crónica, muestra cambios en los neurotransmisores y en el número de receptores con el fin de conseguir una neuroadaptación o una nueva homeostasis para la condición ocasionada por la presencia crónica del alcohol. Los sistemas glutamaérgicos, gabaérgicos y dopaminérgicos, así como los opiáceos y de serotonina, presentan cambios ante el nuevo estado para mantener sus efectos de recompensa. El alcohol

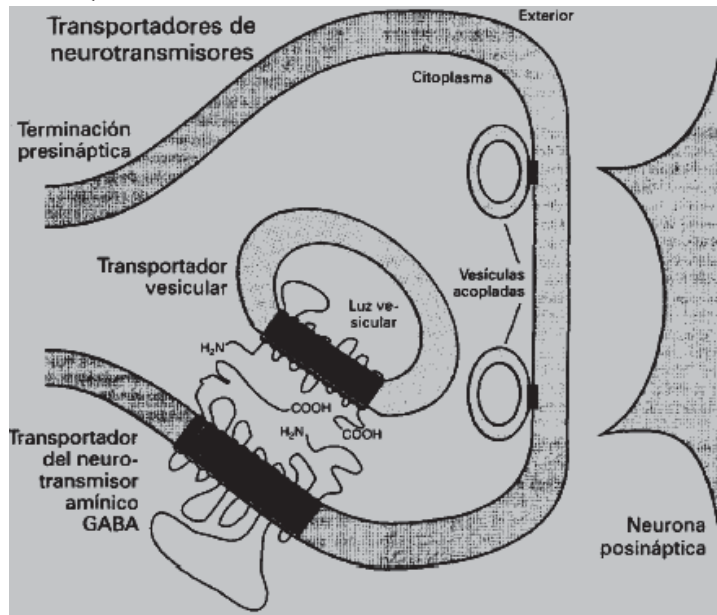
debe considerarse como droga impura, ya que estimula múltiples receptores y produce cambios en todos estos sistemas. La presencia continua de alcohol lleva a un estado denominado tolerancia o neuroadaptación. La activación celular a través de la estimulación de los receptores abre canales de potasio, calcio, sodio, etc. Muchos neurotransmisores ejercen su mecanismo de acción permitiendo la entrada de calcio, lo que incrementa la liberación del neurotransmisor determinado. Estos receptores se denominan ionotrópicos.

El GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio del sistema nervioso central. El alcohol estimula al complejo de estos receptores incrementando su efecto inhibitorio y produciendo en el individuo una relajación inicial seguida de intoxicación y anestesia. Con la exposición crónica, el número de receptores gabaérgicos presentes en la membrana celular disminuye (receptores a la baja), en particular la subunidad alfa 1, con el fin de tratar de compensar los efectos del alcohol sobre el sistema nervioso central, lo que conduce al fenómeno denominado *tolerancia*. Diversos estudios han demostrado la producción, por parte de la neurona, de nuevas moléculas de tipo GABA<sub>A</sub> que responden con menor intensidad a la presencia del alcohol, lo que en forma conjunta refuerza los mecanismos de adaptación.

TRASMISOR	ANATOMIA	SUBTIPOS DE RECEPTORES	MECANISMOS
GABA	interneuronas supraespinales que participan en la inhibición pre y pos sináptica	GABA <sub>A</sub> GABA <sub>B</sub>	Inhibitorio, aumenta la conductancia del Cl <sup>-</sup> inhibitorio, (presináptico) disminuye la conductancia de Ca <sup>2+</sup> inhibitorio (posináptico) aumenta la conductancia de K <sup>+</sup>



## ESQUEMA DEL NEUROTRANSMISOR GABA



Durante la fase de abstinencia, estos mecanismos de reorganización en los receptores GABA<sub>A</sub> sufren alteraciones que producen aumento en el número y efectividad del GABA (regulación a la alta) y cambios en la función del receptor, con la consecuente generación de síntomas derivados de este sistema.

En contraste, y de manera opuesta al GABA, el glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio del sistema nervioso central. Su efecto se produce a través de varios tipos de receptores glutamatergicos, principalmente de tipo NMDA (N-Metil-D-Aspartato), que parece ser el más sensible al alcohol. Debido a que éste inhibe los receptores NMDA, la respuesta del cerebro es incrementar el número de receptores de este tipo (regulación a la alta) mediante la expresión génica ejercida en el del núcleo neuronal. Sin embargo, en los alcohólicos estos receptores se adaptan y responden en menor

proporción durante los periodos de ingesta. Durante la abstinencia, el incremento de receptores conduce a presentar las manifestaciones correspondientes a este sistema de neurotransmisores (crisis convulsivas, alucinaciones, temblor, hiperactividad simpática, hipertensión, confusión y disforia).

TRASMISOR	ANATOMIA	SUBTIPOS DE RECEPTORES	MECANISMOS
Glutamato	neuronas de relevo a	NMDA	Excitatorio, aumenta la conductancia de cationes
	Todos los niveles y algunas Interneuronas	AMPA	Excitatorio, aumenta la conductancia de cationes

Al activarse otro tipo de receptores, conocidos como metabotrópicos, desencadenan la activación del segundo mensajero (AMPC) y proteínkinasa A (PKA), y se genera proteína de elementos de unión (CREB, *response element binding protein*), lo que inicia cambios, algunas veces perdurables, en la expresión génica de la célula, incluyendo a los mismos receptores. La activación de éstos ocurre principalmente en el **núcleo accumbens y en el área tegmental ventral, lo que provoca activación** y liberación de dopamina y se traduce como efecto de recompensa. La exposición crónica al alcohol induce un incremento en la actividad de la tirosina hidroxilasa de estas estructuras que se evidencia por los cambios presentados en la cantidad de dopamina liberada por este estímulo. Estos cambios moleculares probablemente subyacen a todas las adicciones, pero en el caso del alcohol está plenamente demostrado.

El etanol facilita la acción del GABA a través del receptor GABAA (un complejo heteromérico), acción similar a la que ejercen las benzodiazepinas como es la sedación; déficit psicomotor; cuando se

administran junto con alcohol producen tolerancia cruzada además presentan el mismo síndrome de carencia el “tipo alcohol-barbitúrico” en este el desarrollo de dependencia física no sigue una curva de dosis-respuesta típica; no hay dependencia marcada con dosis bajas y moderadas de administración intermitente pero no así si son continuas. Sin embargo, el etanol también tiene un potente efecto en el receptor glutamatergico de tipo NMDA e inhibe el funcionamiento de este receptor, no por bloqueo del sitio de unión sino a través de un complejo alostérico que resulta en una disminución neta del influjo de sodio y calcio a través del ionóforo de la membrana. El antagonismo del alcohol sobre el receptor NMDA parece contribuir a los efectos intoxicantes del alcohol y, tal vez, a los disociativos en niveles sanguíneos altos. No se sabe si el bloqueo del receptor NMDA refuerza el consumo del alcohol.

En altas dosis, el alcohol ejerce efectos inhibitorios en los canales de sodio y calcio dependientes del voltaje al reducir la entrada del último a la célula, lo que puede contribuir a la depresión respiratoria y al coma cuando los niveles de alcohol son elevados (Nestler, 1999). La presencia crónica de alcohol conlleva a un incremento en la cantidad de receptores de calcio dependientes del voltaje que tratan de compensar los efectos inhibitorios inducidos por aquél .

Así, durante el desarrollo de la tolerancia se incrementa el número de canales de calcio y de receptores de tipo NMDA en el tejido cerebral y también se altera el número y expresión de los receptores de tipo GABA<sub>A</sub>.

Estos cambios son los que se manifiestan principalmente durante la fase de abstinencia y responsables del incremento generalizado de la excitabilidad neuronal que se observa en la clínica durante el síndrome de abstinencia.

**La exposición crónica al alcohol produce cambios, principalmente en el *núcleo accumbens*, lo que ha llevado a que éste sea definido como el centro de recompensa para el alcohol y otras drogas. Las proyecciones de las neuronas ubicadas en el *núcleo accumbens* alcanzan la región de la amígdala y la corteza frontal. La amígdala, a su vez, presenta conexiones con otras regiones cerebrales que controlan las emociones (sistema límbico) y desempeña un papel importante en la modulación del estrés y del estado de ánimo. Por otro lado, la corteza frontal integra la información sensitiva adquirida a través del gusto y el olfato, entre otros, permitiendo la asociación entre la información obtenida y los mecanismos de recompensa que, en forma conjunta, son los responsables de las manifestaciones que se producen durante la fase de abstinencia y avidez (véanse cuadros 1 y 2).**

Paralelamente, también hay cambios en otros tipos de neurotransmisores y receptores que se activan durante la ingesta de alcohol.

**La activación específica de receptores de serotonina influye en el consumo de alcohol (5HT1), en el síndrome de abstinencia (5HT2) y en la liberación de la dopamina (5HT3). Estas influencias ya conocidas han servido como base para el manejo farmacológico del alcoholismo con naltrexona, así como con ondansetrón, entre otros. Por otro lado, se sabe que la**

**estimulación de receptores de opioides endógenos, principalmente en vías del núcleo accumbens, contribuye al refuerzo del consumo de alcohol, probablemente por su interacción con la liberación de dopamina y el efecto placentero que produce.**

## **MODELOS DE NEUROADAPTACIÓN EN EL ALCOHOLISMO CRÓNICO**

Como resultado de estos conocimientos han surgido varios modelos experimentales que tratan de explicar el *craving* o avidez y las siguientes hipótesis que justifican diversos modelos de tratamiento.

*Hipótesis glutamaérgica.* El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio del sistema nervioso central. Su liberación excesiva ha demostrado ser letal para ciertos grupos neuronales, dependiendo de la circunstancia en la cual se dé. Los efectos asociados con la ingesta de alcohol están en relación con la somnolencia producida y con sus efectos excitatorios desinhibidores en el síndrome de abstinencia. La liberación de glutamato en la abstinencia es la responsable de algunas manifestaciones clínicas, como la excitación y las crisis convulsivas, entre otras (2, 20).

*Hipótesis serotoninérgica.* Derivada del triptófano, la serotonina tiene su base de producción alta en nueve núcleos que se ubican yacentes o adyacentes a las regiones de la línea media (rafe) de la protuberancia o de la parte alta del tallo encefálico, que corresponden a conjuntos nucleares bien definidos los núcleos del rafe rostral inerva regiones del prosencéfalo (cerebro anterior). El **núcleo mediano del rafe** aporta en buena medida la inervación del sistema límbico, y el

núcleo dorsal del rafe, la de las regiones corticales y el neocórtex. El núcleo dorsal del rafe participa modulando los estados de ansiedad y ánimo el cual se extienden hacia la región hipocámpica y la amígdala. Esto origina que los receptores induzcan la modulación de la ingesta de alcohol en los pacientes crónicos a través de un incremento de la motivación (2, 20).

*Hipótesis opiácea.* Es conocida la activación de opiodes endógenos en el alcoholismo y se ha demostrado la interacción de los receptores opiáceos en las diversas adicciones. En la ingesta crónica de alcohol, la estimulación de estos receptores ejerce una acción indirecta en los circuitos de dopamina, por lo que se activan los mecanismos de reforzamiento o de recompensa a través del **núcleo accumbens**.

*Hipótesis dopaminérgica.* La dopamina es liberada en las neuronas de la sustancia nigra del mesencéfalo, así como en el área tegmental ventral. Sus principales funciones relacionadas con la ingesta de alcohol son las de regulación de la motivación del individuo y las de mediar el reforzamiento del consumo; esto significa que brinda el efecto de recompensa durante la ingesta crónica. El manejo selectivo sobre receptores de dopamina ha sido estudiado extensamente, y no hay que olvidar que prevalece más la acción antagonista de receptores de tipo dopaminérgico y que los pacientes pueden desarrollar manifestaciones de bloqueo de receptores, como ocurre en el parkinsonismo. Sin embargo, la dopamina es la sustancia que más se ha relacionado con los efectos de recompensa que presentan las

diversas adicciones, entre las que el alcohol ha prevalecido como la principal.

### TRATAMIENTO A SEGUIR

Las bases farmacológicas para el manejo del paciente alcohólico se fundamentan sobre todo en la neuroadaptación que ocurre para diversos neurotransmisores y en sus receptores cerebrales.

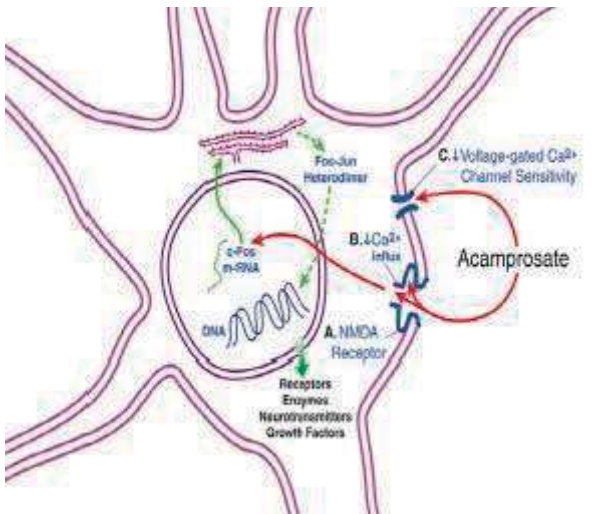
Desde el punto de vista farmacológico, las acciones de los neurotransmisores y sus efectos sobre sus receptores son las principales vías a través de las cuales se puede modificar la conducta del alcohólico. Dos son los sustentos básicos del tratamiento: el manejo de los pacientes con síndrome de abstinencia o con síndrome de avidez. En esta revisión nos centraremos en los fármacos para el tratamiento de la segunda.

#### ***Fármacos***

Los que a continuación se mencionan son los mejor estudiados en el manejo del paciente con alcoholismo crónico. Su efectividad es variable, y en muchos de ellos la terapéutica no es única, sino que se requiere apoyo psicológico y psicosocial.

El acamprosate tiene una estructura química similar a la del GABA y estimula receptores glutamatergicos de tipo NMDA, con lo que se obtiene una modulación selectiva del glutamato que ayuda a restaurar el balance excitatorio-inhibitorio en el ***núcleo accumbens***, disminuyendo a su vez el influjo de calcio (3, 16, 22). El acamprosate es absorbido por vía paracelular en el tracto digestivo, aunque de

manera incompleta. Tiene poca distribución en líquidos. No presenta unión con proteínas y su excreción es a través de la vía renal y biliar (16). La farmacocinética del medicamento no se modifica en pacientes con cirrosis hepática ni en los alcohólicos crónicos. Diversos estudios han demostrado su utilidad tanto en el manejo de estos pacientes como en la prevención de recaídas (3, 5, 2, 13, 20, 4, 15, 21). Ha sido estudiado principalmente en Europa y la tolerancia al mismo es aceptable. La dosis es de dos tabletas de 333 mg, tres veces al día. El efecto colateral más frecuente es la diarrea al inicio del tratamiento.



Embellecida de Spanagel & Zieglgansberger, 1997.

Los datos preclínicos señalan que los importantes efectos neuroquímicos del acamprosato, atribuibles a su eficacia en el tratamiento de la dependencia del alcohol, se relacionan principalmente con sus interacciones con el aminoácido excitatorio glutamato, y no con el ácido gama-aminobutírico (GABA), como se creía anteriormente. Por ejemplo, el acamprosato: a) suprime las respuestas condicionadas al alcohol, las que pueden ocurrir incluso después de períodos prolongados de abstinencia; b) reduce los



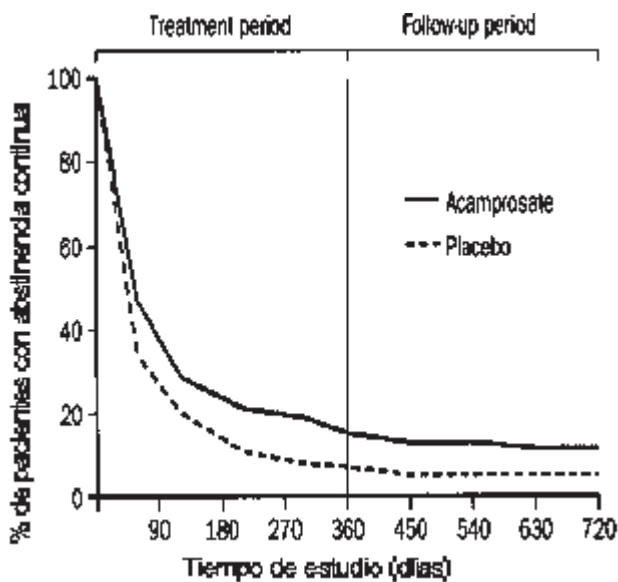
síntomas de privación alcohólica secundarios al aumento de los niveles de glutamato y a la disminución de los niveles de dopamina central, particularmente en el núcleo accumbens, y c) inhibe la hiperexcitabilidad neuronal y la expresión de c-fos cerebral, un gen asociado con la abstinencia alcohólica. Así, en los seres humanos, el acamprosato puede modular la intensidad de las ansias posteriores al cese del consumo alcohol (esto es, ansias negativas), particularmente en las situaciones de “alto riesgo” para los que consumían alcohol antes. Escasean los estudios de laboratorio en seres humanos que prueben directamente los efectos del acamprosato en las conductas asociadas con la predisposición al abuso alcohólico. A pesar de eso, hay un estudio con resonancia nuclear magnética, doble ciego, controlado con placebo, en que seres humanos que recibían acamprosato mostraron menos actividad en las regiones cerebrales ricas en Nacetilaspartato y glutamato. Estos resultados concuerdan con los estudios de microdiálisis *in vivo* en ratas dependientes de alcohol que fueron tratadas con acamprosato y que presentaban niveles más bajos de actividad glutaminérgica central. Así, los experimentos de neuroimágenes en animales y uno en seres humanos, han dado fundamento al potencial terapéutico del acamprosato en el tratamiento del alcoholismo.

#### **Acamprosato datos clinicos 1**

Datos agregados provenientes de varios estudios doble ciego con más de 3,000 individuos corroboraron la eficacia de acamprosato (1,3 g – 2 g/día) para el tratamiento de alcoholismo.

El doble de pacientes que recibieron acamprosato vs placebo permanecieron abstinentes tras 1 año de seguimiento. No se han

publicado estudios contrarios. La magnitud del efecto del tratamiento con acamprosato es pequeño a mediano.



Tomado de Whitworth y cols. 1996

La evidencia relativa a la eficacia del acamprosato en el tratamiento del alcoholismo se deriva, en gran parte, de los resultados de estudios realizados en 3.000 alcohólicos, en 7 estudios multicéntricos.

En un estudio doble ciego, aleatorio, de 12 semanas de duración, Lhuintre y colegas demostraron que la dosis de 1,3 g/día de acamprosato fue más eficaz que el placebo en el tratamiento de alcohólicos recientemente desintoxicados.

Dicho estudio tuvo la ventaja sobre los anteriores de usar un programa de dosificación basado en el peso corporal, lo que redujo al mínimo los efectos secundarios, pero la poca frecuencia relativa de los períodos de evaluación disminuyó el potencial de caracterización más precisa, en cuanto a la conducta de consumo alcohólico dentro del

estudio. En un estudio, de Poldrugo y cols demostró que el acamprosato producía un aumento significativo en las tasas de abstinencia (41% frente a 21%, respectivamente), comparado con el placebo, en los alcohólicos que recibían rehabilitación estandarizada en la comunidad. El tratamiento con acamprosato también se asoció con una tasa relativamente más baja de abandono. Otro estudio de alcohólicos que recibían atención estándar en 22 centros de Holanda, Bélgica y Luxemburgo, nuevamente se demostró que el acamprosato era superior al placebo en la mantención de la abstinencia (20% frente a 10%, respectivamente). En una replicación sistemática de estudios anteriores, Pelc y colaboradores demostraron que las dosis de 2 g/día y 1,3 g/día de acamprosato produjeron aumentos significativos, dosis-dependientes, de las tasas de abstinencia, en comparación con el placebo. Pronto deben aparecer publicados los resultados de un estudio farmacéutico de Lipha, en 21 centros, que aborda la eficacia del acamprosato como tratamiento para el alcoholismo en los Estados Unidos. En todos estos estudios, el perfil de los efectos secundarios del acamprosato ha sido bajo; la diarrea ha sido el síntoma más común.

### **Acamprosato. Datos Clínicos 2**

Pobremente absorbido, con una biodisponibilidad de aproximadamente 10%. Se excreta sin metabolizar; Debe ser usado con precaución en individuos con daño renal. Pocos efectos adversos; diarrea es la más frecuente. Se aumentó el rigor metodológico en estudios posteriores, (Sass y cols. 1996; Whitworth y cols. 1996), estandarizando el diagnóstico de alcoholismo, las mediciones de

laboratorio y el tratamiento psicosocial. Los resultados del estudio multicéntrico de EEUU están pendientes.

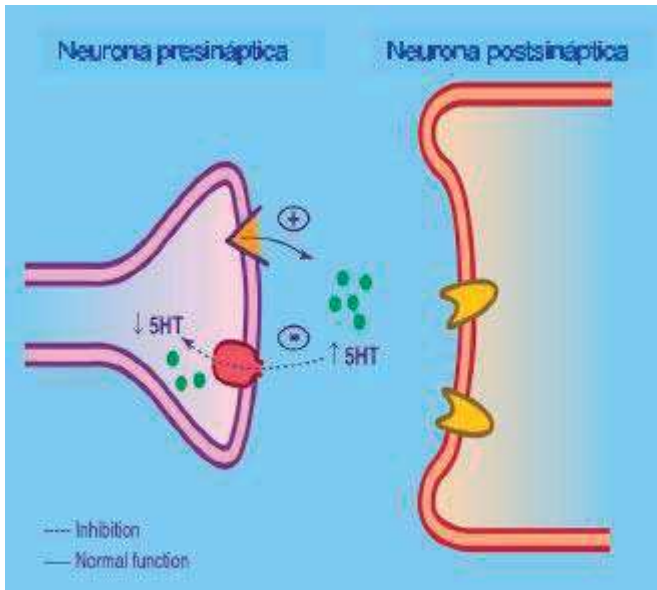
Además, en dichos estudios no se recurrió al tratamiento psicosocial normalizado, que de por sí ofrece un manejo eficaz del alcoholismo y que podría haber reducido el efecto aparente de la dosis. Los estudios europeos tampoco compararon la intensidad del tratamiento psicosocial en función de la respuesta al medicamento. Se necesitan más estudios para determinar si el acamprosato tiene la misma eficacia en quienes recibieron tratamiento “mínimo”, en comparación con los individuos que participaron en psicoterapia estructurada formal e intensiva.

### ***Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina***

**Son un grupo de fármacos que ejercen su principal acción aumentando la oferta de serotonina sobre los receptores serotoninérgicos. Su amplia variedad les permite actuar de manera más selectiva. No todos los fármacos que pertenecen a este grupo han mostrado utilidad en el manejo del alcohólico, por lo que es indispensable establecer guías de tratamiento.**

#### **SSRIs datos clinicos 1**

En forma aguda, los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de la Serotonina (*SSRIs*) aumentan los niveles intrasínápticos de 5-HT. En forma crónica, los *SSRIs* reducen la síntesis, el recambio y la liberación de 5-HT; mejorando en forma recíproca la función de la DA y sustituyendo los efectos de gratificación del alcohol



La función serotoninérgica es crítica para la expresión de una amplia gama de funciones biológicas, como el sueño, los ritmos circadianos, el humor, la ansiedad, los hábitos alimentarios y los procesos adictivos. Los efectos de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI) difieren según si la droga se administra en forma aguda o crónica. Si es en forma aguda, los SSRI aumentan los niveles intrasinápticos de 5-HT, pero, con la administración crónica, la retroalimentación entre los receptores presinápticos produce disminución de la síntesis de 5-HT, de su recambio y de la velocidad de liberación. Como la 5-HT y la DA tienen una relación recíproca, la función de la DA está relativamente acentuada y puede sustituir algunos de los efectos gratificadores del alcohol.

## SSRIs. Datos Clínicos 2

Estudios en animales muestran consistentemente que los SSRIs disminuye el consumo de alcohol; sin embargo, a estos efectos

contribuye una reducción generalizada de las conductas de consumo. En humanos, los subgrupos de alcohólicos varían en la función serotoninérgica.

Los alcohólicos de inicio precoz (*EOA*, ej. tipo B), al compararse con los alcohólicos de inicio tardío, (*LOA*, ej. tipo A), tienen niveles más bajos de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en el líquido cefalorraquídeo (LCR), el principal metabolito de la 5-HT. Así, los *EOA* podrían tener una predisposición biológica a la enfermedad asociada con la anormalidad serotoninérgica (Fils-Aimie y cols. 1996).

**Los estudios en animales concuerdan en demostrar que el tratamiento con SSRI puede suprimir el consumo de etanol, pero se ha debatido si la supresión de la ingesta se debe a la reducción de los efectos gratificadores o a una disminución generalizada del hábito de consumo. La relación entre la inhibición de la recaptación de 5-HT, la ingesta de alimentos y el consumo de líquidos es compleja. Aunque después del tratamiento con SSRI hay una disminución generalizada en la ingesta de alimentos, de consumo de líquidos y de función degustativa, los factores de motivación también ejercerían algún control. Por ejemplo, los SSRI no sólo acentúan la saciedad, sino que inducen una preferencia selectiva por ciertos macronutrientes (es decir, dulces e hidratos de carbono), los que se perciben como elementos que mejoran el sabor o aumentan los efectos gratificadores de la comida. Por tanto, los efectos de los SSRI sobre el consumo de alcohol pueden estar mediados, en parte, por estos efectos inespecíficos.**

## **Agentes serotoninérgicos: SSRIs Datos Clínicos 1**

La relación entre la función de la 5-HT y los resultados después del tratamiento con *SSRI* es compleja. Los primeros estudios que sugerían efectividad de los *SSRI*s en el tratamiento de alcohólicos heterogéneos todavía no han sido corroborados por estudios contemporáneos, bien diseñados, de largo termino (Gorelick & Paredes, 1992; Kranzler y cols. 1995). Si bien los alcohólicos tipo B tienen niveles más bajos de 5-HIAA en el LCR, el tratamiento con *SSRI* (que aumenta los niveles de 5-HT) no es eficaz en estos individuos (Kranzler y cols.1996).

En contraste, los alcohólicos tipo A con niveles de 5-HIAA en LCR presumiblemente normales podrían beneficiar del tratamiento con *SSRI* (Pettinati y cols. 2000). Por lo tanto, la anomalía serotoninérgica asociada con el alcoholismo de tipo B no es un simple estado de deficiencia (Johnson & Ait-Daoud, 2000).

En suma, los *SSRI* no serían un tratamiento eficaz en grupos indiferenciados de individuos dependientes del alcohol sin comorbilidad. Según los estudios de laboratorio en seres humanos.

## **Ondansetrón Datos Clínicos1**

Los receptores 5-HT<sub>3</sub> ejercen su acción por medio de canales iónicos activados por ligazón, y modulan la liberación mesocorticolímbica de dopamina (DA). El ondansetrón, un antagonista 5-HT<sub>3</sub>, reduce la liberación mesocorticolímbica de DA, principalmente en condiciones de funcionamiento suprabasal. El ondansetrón tiene

poco efecto sobre la función basal de la DA, y no se asocia con síntomas extrapiramidales. Estudios con varios modelos y especies de animales demuestran que los antagonistas 5-HT<sub>3</sub> reducen el consumo de alcohol.

Estudios preclínicos en animales y células clonadas comprobaron que los receptores 5-HT<sub>3</sub> modulan importantes efectos neuroquímicos y conductuales del alcohol asociados con la predisposición al abuso. Estos estudios sentaron las bases para estudiar los antagonistas de los receptores 5-HT<sub>3</sub> en el tratamiento del alcoholismo. Estudios neuropsicológicos han demostrado que el etanol potencia las corrientes iónicas mediadas por el receptor 5-HT<sub>3</sub> en las células de neuroblastoma NCB-20 y en células embrionarias de riñón humano 293 transfectadas con cDNA 5-HT<sub>3</sub>RA. Estos efectos se bloquean con antagonistas de los receptores 5-HT<sub>3</sub>. Así, el receptor 5-HT<sub>3</sub> es un sitio de acción del etanol en el cerebro. El receptor 5-HT<sub>3</sub> participa en la expresión de los efectos gratificadores del alcohol. Estudios farmacológicos conductuales demuestran que muchos de los efectos gratificadores del alcohol están mediados por interacciones entre la DA y los receptores 5-HT<sub>3</sub>, en el mesencéfalo y la corteza. Los receptores 5-HT<sub>3</sub> están distribuidos con mucha densidad en los terminales de las neuronas mesocorticolímbicas que contienen DA, donde regulan la liberación de DA en estas regiones del cerebro. Estas vías dopaminérgicas, particularmente las del *nucleus accumbens* participan en forma crítica en la mediación de los efectos gratificadores de las sustancias sujetas a abuso, entre ellas el alcohol. La demostración de que el bloqueo del receptor 5-HT<sub>3</sub> reduce la



actividad dopaminérgica y, por lo tanto, los efectos gratificadores de las drogas que generan dependencia (entre ellas el alcohol) proviene de, por lo menos, tres paradigmas animales. Los antagonistas del receptor 5-HT<sub>3</sub>: a) atenúan la hiperlocomoción en el ratón, inducida por la inyección de dopamina o etanol en el núcleo accumbens; b) inhiben la hiperlocomoción inducida por DiMe-C7 (una neurokina), que también se atenúa por acción del antagonista de la DA, flufenazina; y c) los antagonistas de los receptores 5-HT<sub>3</sub> disminuyen el consumo de alcohol en muchos modelos animales independiente de la especie.

### **Ondansetrón datos clínicos<sup>1</sup>**

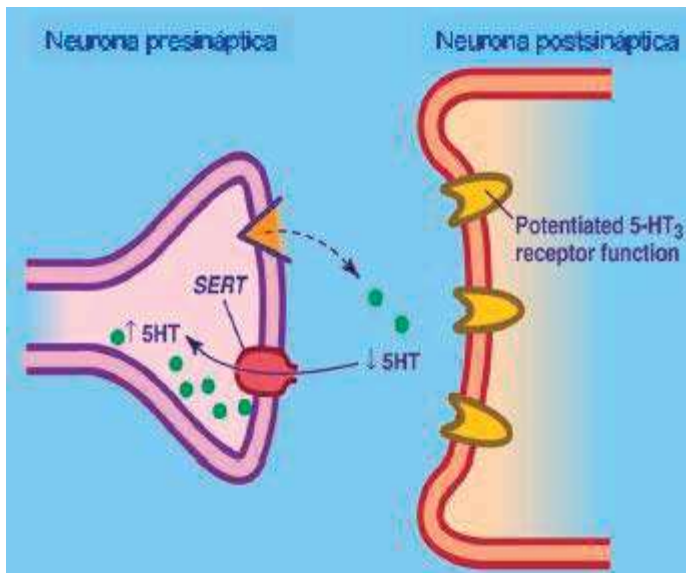
Estudios de laboratorio con humanos demuestran que el antagonista 5-HT<sub>3</sub>, ondansetrón, reduce los efectos positivos subjetivos asociados con la propensión de abusar una pequeña dosis de alcohol (Johnson y cols.1993; Johnson y Cowen, 1993). En humanos, el ondansetrón también reduce la preferencia por dosis altas de alcohol, aunque se observa una mezcla de acciones sedantes y estimulantes (Swift et al.1996). En un estudio clínico preliminar aleatorio, controlado con placebo, de 6 semanas de duración, en alcohólicos no severamente dependientes (n=71), el ondansetrón (0,025 mg b.i.d, pero no la dosis de 2,0 mg b.i.d.) tendió a ser superior que el placebo (p=0,06) en reducir el consumo (Sellers y cols.1994).

Los estudios de laboratorio en seres humanos han apoyado, en general, que los antagonistas de 5-HT<sub>3</sub> cumplen un papel en el tratamiento del alcoholismo. En dos estudios distintos, Johnson y colegas fueron los primeros en demostrar que el tratamiento previo

con ondansetrón atenuaba los efectos subjetivos positivos que inducían las bajas dosis de alcohol (incluso el deseo de beber). Swift y colegas, con dosis mucho más altas de alcohol y ondansetrón, también comprobaron que el tratamiento previo con ondansetrón disminuía la preferencia por el alcohol, en comparación con el placebo. Sin embargo, también se comunicó una combinación de interacciones estimulantes y sedantes. Estos estudios contrastan con el de Doty y colaboradores, quienes no comprobaron efectos del ondansetrón sobre el estado de ánimo inducido por el alcohol. Este último estudio tal vez no determinó los efectos de ondansetrón debido a que la sensibilidad de las pruebas de evaluación del ánimo fue menor, como consecuencia del uso de la vía intravenosa en vez de la oral, y de la experimentación en grupo en vez de individual. Tres estudios de laboratorio en seres humanos plantearon el efecto benéfico de ondansetrón en el tratamiento del alcoholismo, pero hubo que hacer estudios clínicos rigurosos, doble ciego, para probar su eficacia.

### **Agentes serotoninérgicos: ondansetrón Datos Clínicos 2**

La efectividad diferencial del ondansetrón entre los *EOA* puede poseer determinantes biológicos. Debido a las complejas interacciones entre las diferencias en el transportador de serotonina (SERT) y el consumo de alcohol entre los *EOA* y los *LOA*, la eficacia del ondansetrón entre los *EOA* puede estar asociada con un bloqueo de los receptores postsinápticos potenciados de 5-HT<sub>3</sub>.



El control funcional del sistema serotoninérgico en seres humanos, también estaría regulado por diferencias genéticas en la expresión del transportador de serotonina (SERT). El SERT posee el único polimorfismo funcional conocido que regula el sistema serotoninérgico. Básicamente, el polimorfismo de la región promotora 5' del SERT (5'HTTLPR), en el cromosoma 17p12, consta de dos tipos. La variante larga (LL), comparada con las formas corta (SS) o heterocigota (SL), se asocia con una captación tres veces más grande de 5-HT a partir de las plaquetas y en los linfoblastos. Luego, se puede prever que los individuos que no beben en forma patológica y tienen la variante LL del 5'-HTTLPR presenten número y función de SERT más altos y niveles de 5-HT intrasináptica más bajos. Es importante señalar que el consumo crónico de alcohol puede dañar selectivamente el SERT en los individuos con la variante polimorfa LL. En resumen, gracias a un aumento de la autoinhibición se ha reducido la función del SERT somatodendrítico y hay menos neurotransmisión transináptica de 5-HT. Dado que, según la hipótesis, los alcohólicos de

inicio precoz tienen una preponderancia mayor del genotipo LL, se concluye que los alcohólicos de este tipo tendrían menos neurotransmisión de 5-HT y, en consecuencia, más regulación positiva de los 5-HT<sub>3</sub>. Según la hipótesis, el bloqueo de estos receptores 5-HT<sub>3</sub> con regulación positiva está asociado con la eficacia del tratamiento con ondansetrón.

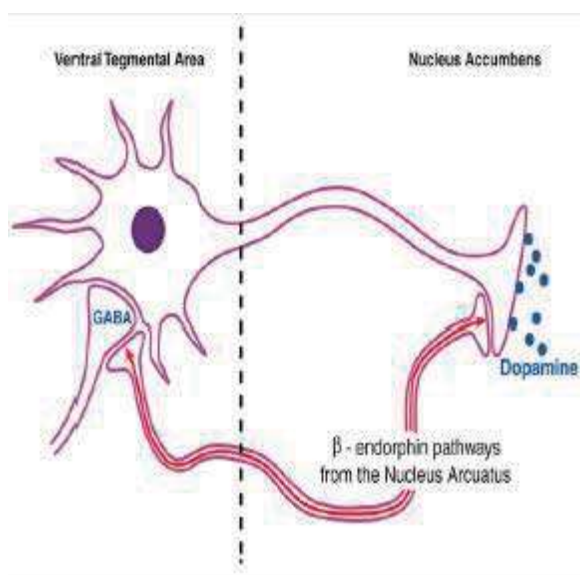
### **Antagonistas de los opiáceos**

El consumo de alcohol afecta la producción, liberación y actividad de los péptidos opiáceos (Herz, 1997) Los péptidos opiáceos median algunos de los efectos de gratificación del alcohol aumentando la liberación de dopamina del mesencéfalo. Los antagonistas de los opiáceos suprimen la gratificación inducida por el alcohol (Swift, 1999) y las conductas de consumo en general (Boyle et al. 1998).

Los individuos genéticamente de alto riesgo, tienen un aumento exagerado de los niveles de  $\beta$ -endorfina inducidos por el alcohol, y responden mejor al tratamiento con naltrexona (Gianoulakis et al. 1996; King y cols. 1997) Adaptado de Gianoulakis 1998.

La naltrexona es un antagonista de los receptores opiáceos tipo  $\mu$ . Su mecanismo de acción es el bloqueo de receptores opiáceos que se encuentran en el sistema límbico, además de los del núcleo accumbens, con lo que regulan la acción de la dopamina de manera indirecta (5, 2, 14, 20, 4).

La naltrexona es un derivado de la naloxona sin efecto agonista. Se administra por vía oral y las dosis son de 50 mg al día. Ha demostrado su utilidad en el manejo del paciente con alcoholismo (6, 13, 15, 17, 18), pues evita que presente avidez y disminuye la cantidad de alcohol que se ingiere. Es indispensable que se le tenga en cuenta dentro de los programas de alcoholismo en nuestro país.

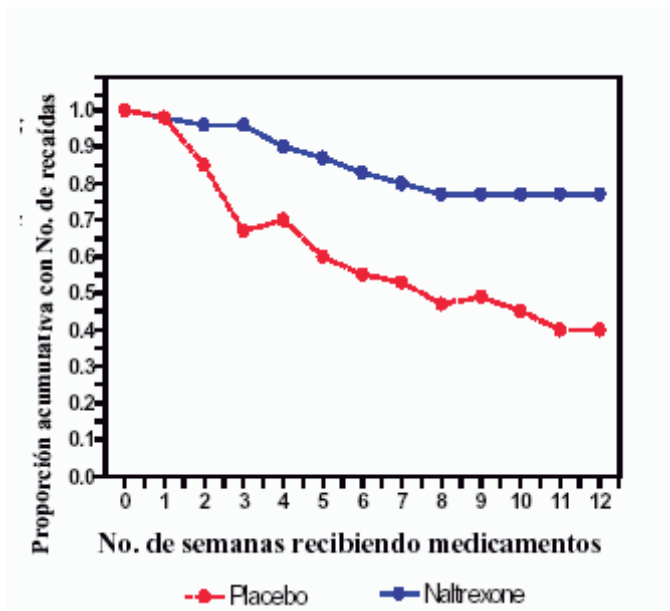


Estudios con animales demuestran que los antagonistas del receptor opiáceo  $\mu$ , como la naloxona y la naltrexona, atenúan el consumo de etanol. Además, los efectos farmacológicos del etanol interactúan con procesos asociados con la producción, secreción y unión de los opiáceos. La capacidad de la naltrexona para reducir la ingesta de etanol se correlaciona negativamente con los niveles basales de endorfina beta. En los seres humanos con antecedentes familiares de alcoholismo, la ingesta se asocia en forma dosis-dependiente con un aumento concomitante de los niveles de endorfina beta. Así, el bloqueo del receptor  $\mu$  postsináptico puede determinar un

antagonismo funcional de algunas conductas asociadas con la propensión al abuso del alcohol. Además, la supresión de la ingesta inducida por la naltrexona también se puede atribuir a una neuromodulación directa de la descarga de dopamina en el **núcleo accumbens** o a la facilitación de la descarga inhibitoria de sus eferentes GABAérgicos. Ciertas acciones no específicas de la naloxona o naltrexona pueden, sin embargo, explicar algunos de sus efectos precoces en el consumo de etanol. Por ejemplo, la naloxona y la naltrexona suprimen significativamente la ingesta de alimentos sin cambiar las conductas de motivación o de acercamiento. La evidencia de dicha acción no específica de la naltrexona en las conductas de consumo se vio reforzada hace poco con la comprobación de que la supresión aguda del autoconsumo de etanol, inducida por la naltrexona en monos, no se mantuvo con el consumo crónico, pero la administración aguda de naltrexona reduce el consumo autoadministrado de etanol.

**(Naltrexona): Datos Clínicos 1**

50 mg/día de naltrexona por 12 semanas se aprobó en 1994 por la FDA para el tratamiento del alcoholismo basado en los estudios de O'Malley y cols. 1992 y Volpicelli y cols. 1992. Anton y cols. en 1999 reportaron sobre la eficacia de la naltrexona en un estudio prospectivo cuidadosamente seleccionado de alcohólicos no severamente dependientes, socialmente estables y motivados. La magnitud del efecto en los estudios de eficacia varía entre un rango pequeño y mediano.



Tomado de Volpicelli y cols. 1992

Basándose en dos estudios clínicos (n=167), la FDA aprobó la naltrexona para el tratamiento de la dependencia del alcohol. Dichos estudios demostraron que los alcohólicos de abstinencia reciente, que recibieron naltrexona (50 mg/día) durante 12 semanas, comparados con los que recibieron placebo, mantuvieron la abstinencia durante lapsos significativamente más largos y redujeron más las tasas de recaída. Interesa saber que O'Malley y colegas variaron el tipo de tratamiento psicosocial y comprobaron que quienes recibieron medidas de apoyo tuvieron más probabilidad de mejorar. Cinco meses después de cesar el tratamiento, las tasas de abstinencia no fueron distintas entre los grupos tratados con naltrexona y con placebo. Además, los que al inicio tuvieron el nivel más alto de ansias respondieron mejor al tratamiento. En los abstemios tratados con naltrexona hubo menos impulso para comenzar a beber y, en los que probaron el alcohol, hubo menos efectos gratificadores derivados de su consumo.

## **(naltrexona): datos Clínicos 2**

Algunos estudios en alcohólicos no han logrado demostrar que la naltrexona sea eficaz (Kranzler y cols. 2000) o que sea eficaz sólo en un subgrupo de pacientes con tasas de adherencia al tratamiento entre 80% y 90% (Volpicelli y cols. 1997, Litten & Allen 1998).

Los efectos adversos, particularmente la náusea, puede resultar en un abandono hasta de un 15% en de los estudios clínicos (Croop y cols. 1997), y quizá limite la aceptación en establecimientos de medicina general o salud administrada.

La preparación de naltrexona de liberación lenta puede aumentar la adherencia al tratamiento. Existen muy pocos estudios con dosis de naltrexona mayor a los 50 mg/día; por lo tanto, no se ha caracterizado bien la dosis-respuesta.

La identificación del subgrupo de alcohólicos (tal vez quienes tienen una predisposición biológica para la enfermedad) que responden mejor a la naltrexona es un objetivo científico importante.

Ciertos tipos de alcohólicos, tal vez aquellos que tienen una predisposición biológica a la enfermedad, pueden beneficiarse más con el tratamiento con naltrexona. En estudios futuros habrá que probar con dosis de naltrexona sobre los 50 mg/día para determinar si así mejora la eficacia.



### **Antagonistas de los opiáceos (naltrexona): datos Clínicos 3**

Nuevas investigaciones alentadoras sugieren que otro antagonista de los opiáceos, el nalmefeno, también puede tener un efecto terapéutico en el tratamiento de los alcohólicos (Mason y cols. 1999).

El Nalmefeno tiene la ventaja sobre la naltrexona en ser menos hepatotóxico. El riesgo de hepatotoxicidad limita la dosis máxima de naltrexona a 300 mg/día. Sin embargo, se necesitan estudios a mayor escala y con mayor poder estadístico para corroborar estos resultados.

Se ha propuesto otro antagonista de los receptores  $\mu$ , el namelfeno, como agente terapéutico en el tratamiento del alcoholismo. El fundamento inicial para esta propuesta se obtuvo de un estudio preliminar, doble ciego, de 21 alcohólicos que recibieron placebo o namelfeno (10 mg/día – 40 mg/día), en el cual se observó que la abstinencia se acentuó con las dosis más altas. Si bien el tamaño de la dosis eficaz en el tratamiento con namelfeno sería parecido al de la naltrexona, su menor propensión a inducir toxicidad hepática puede convertirlo en un agente más apropiado, particularmente en los individuos de *alto riesgo* con compromiso hepático preexistente. En un estudio más numeroso (n=105), Mason y colegas comunicaron que dos dosis de namelfeno (20 y 80 mg/día) fueron igualmente eficaces en el tratamiento del alcoholismo, pero algunos problemas metodológicos importantes limitan la validez de estos resultados. Estos son: a) el marcador bioquímico escogido de consumo de alcohol, GGT, no valida las diferencias significativas que se comunicaron entre el grupo de namelfeno y el grupo de placebo,

según las mediciones de consumo informadas por los mismos pacientes; y b) tal vez debido al tamaño relativamente pequeño de la muestra de cada grupo (n=35), diferencias significativas entre naltrexona y placebo en cuanto al consumo esperado fue informado usando pruebas estadísticas unilaterales. Se necesitan estudios clínicos a gran escala para establecer la eficacia del nalmefeno en el tratamiento del alcoholismo.

### ***Antagonistas de receptores dopaminérgicos***

Actualmente las dos únicas sustancias que brindan más alta selectividad son el tiapride y la olanzapina, ambas de tipo neuroléptico y con el inconveniente de inducir manifestaciones extrapiramidales; deben estar bajo control médico en su prescripción. El tiapride es un medicamento que sólo se encuentra en Europa, pero cuyos resultados han sido prometedores en el tratamiento del alcoholismo crónico.

En terapia coadyuvante, los antagonistas de receptores dopaminérgicos tienen efecto sinérgico en el tratamiento del alcoholismo y deben ser considerados en los programas para erradicarlo (2, 20). El manejo de los pacientes con síndrome de abstinencia alcohólica descansa todavía en el uso de benzodiazepinas que ocupan el receptor GABA y de los bloqueadores beta adrenérgicos.

## **NUEVAS ESTRATEGIAS FARMACOLÓGICAS EN EL TRATAMIENTO DE LAS ADICCIONES: TERAPIA SUSTITUTIVA, BLOQUEO DE RECEPTORES.**

Si bien es cierto que hay muchos grupos de apoyo, clínicas de detoxificación y programas en contra de las adicciones, los resultados no son tan alentadores como se quisiera.

El sistema nervioso central desempeña un importante papel en el desarrollo de la adicción. La estimulación de receptores neuronales por dichas sustancias genera mecanismos de adaptación y respuesta.

En la sinapsis, vía de comunicación entre las neuronas, el impulso eléctrico se convierte en una mediación química originada por la liberación de sustancias de las terminales nerviosas conocidas como neurotransmisores.

**No obstante, éste es también el sitio blanco de acción de numerosos fármacos que evocan una respuesta parecida al neurotransmisor.**

La respuesta originada por la acción del neurotransmisor, o por la sustancia sobre el receptor, puede ser de tipo inhibitoria o excitatoria, de acuerdo con los cambios ejercidos en el potencial de membrana o de los canales iónicos. En la actualidad se conocen infinidad de sustancias que reúnen las características de un neurotransmisor dentro del sistema nervioso central, como el GABA, el glutamato, la noradrenalina, la dopamina, la serotonina y los péptidos —como las endorfinas.

Cada uno actúa sobre un receptor específico y están distribuidos de manera definida en todo el sistema nervioso. Han sido clasificados gracias a su clonación y a la respuesta específica a diversas sustancias (véase el cuadro 1).

Una sustancia adictiva tiene el potencial, según su estructura química, de producir la liberación de una sustancia particular, de estimular receptores determinados, de inhibir los mecanismos de transporte del neurotransmisor o de estimular múltiples receptores. Estas características son las que han propiciado la investigación farmacológica en busca de tratamientos específicos para las diversas adicciones.

CUADRO 1. Clasificación de los neurotransmisores

<i>Aminoácidos</i>	<i>Aminas</i>	<i>Péptidos</i>
GABA	Acetilcolina	Colecistoquinina
Glutamato	Dopamina	Dinorfinas
Glicina	Epinefrina	Encefalinas
	Norepinefrina	Péptido Y
	Histamina	Somatostatina
	Serotonina	Sustancia P
		TRH
		Péptido intestinal vasoactivo

Desde el punto de vista neurofisiológico es necesario conocer con detalle las características de cada neurotransmisor, para así correlacionarlas con los principios adictivos a través de la neuroquímica aplicada al entendimiento del fenómeno.

**Muchas de las sustancias ejercen, además, acción sobre vías dopaminérgicas, que son las responsables de los mecanismos de recompensa y, por consiguiente, de los cambios que provocan la búsqueda y el comportamiento del individuo en el proceso adictivo.**

### **GABA**

El ácido gama aminobutírico (GABA) es uno de los principales neurotransmisores inhibitorios del sistema nervioso central. Sus concentraciones en las diversas regiones cerebrales son dependientes del aporte continuo de su precursor. La síntesis proviene de la transaminación del alfa cetoglutarato, originada durante del ciclo de Krebs, en ácido glutámico.

En este sitio la acción de la descarboxilasa del ácido glutámico produce GABA, y al parecer únicamente ocurre en células que utilizan la sustancia como neurotransmisor. La despolarización de las terminales nerviosas permite la salida del GABA a la hendidura sináptica y su difusión para actuar en los diversos tipos de receptores conocidos. La recaptura del GABA se hace en la terminal presináptica, así como en células de la glía adyacente, manteniendo niveles constantes a través de su reutilización.

Los mecanismos de recaptura lo realizan por sistemas de transporte de membranas, que son dependientes de la temperatura y iónicodependientes y están regulados por concentraciones de sodio y cloro. En la glía no existe la enzima descarboxilasa, por lo que el GABA recapturado es convertido en glutamina y nuevamente devuelto a la neurona para convertirlo en GABA mediante una glutaminasa.

La acción del GABA en los receptores A y B ha sido ampliamente estudiada. El complejo del receptor de tipo A está formado por cinco subunidades sobre las que actúan diversas sustancias, como los anestésicos, las benzodiazepinas, la bicuculina y, posiblemente, el alcohol. La activación de este tipo de receptores induce cambios que llevan a la inhibición en las neuronas, a través de la cual ejercen su acción. Estos cambios son dependientes de las concentraciones de cloro y de apertura de los canales de calcio dependientes del voltaje. La activación de los receptores de tipo B, por su parte, está acoplada indirectamente con los canales de potasio. Cuando se activan, disminuyen la conductancia al calcio e inhiben la producción de cAMP a través de mecanismos intracelulares mediados por proteínas G.

La acción de fármacos y sustancias como el alcohol tiene influencia en la estimulación tanto de tipo excitatorio como inhibitorio de estos receptores. Por ejemplo, las acciones depresoras del alcohol sobre el sistema nervioso residen en la estimulación de estos (10). Por otro lado, la acción de medicamentos antiepilépticos que modulan el GABA ha sido estudiada durante décadas para el manejo de estos pacientes. Principio que al parecer comparten la gabapentina y el valproato, pero que aún requieren de futuros ensayos que definan su verdadera utilidad.

## **ACETILCOLINA**

Es un éster derivado de la colina. Su producción es primordialmente intraneuronal y requiere de la acción de la colín

acetiltransferasa para su síntesis (2). La principal fuente de la colina proviene de la circulación sanguínea o bien de los fosfolípidos neuronales, aunque es sabido que la colina tiene poca penetración a través de la barrera hematoencefálica.

Se ha considerado como uno de los principales neurotransmisores del sistema nervioso central y periférico con acciones tanto inhibitorias como excitatorias, según el sitio de acción del mismo y el tipo de receptor estimulado dentro del sistema nervioso central y en relación directa con el núcleo basal de Meynert. La acetilcolina desempeña un papel primordial en los procesos de memoria a través de las vías colinérgicas de la región hipocampal y parahipocampal.

Los receptores de acetilcolina han sido divididos en dos tipos: muscarínicos y nicotínicos. De los primeros se conocen cinco variedades: m1 a m5 (18), y 16 de los segundos:  $\alpha$ 1- $\alpha$ 9,  $\beta$ 2- $\beta$ 4 y  $\gamma$ ,  $\delta$  y  $\epsilon$  (8). Algunos receptores nicotínicos tienen su principal distribución dentro del sistema nervioso central (en las regiones hipocampales y parahipocampales). Su activación produce cambios importantes en los mecanismos de memoria y aprendizaje, así como en la conducta. Además de excitar vías alternas relacionadas con los sistemas dopaminérgicos, lo que produce los efectos de recompensa no se haya más relación con el alcoholismo crónico.

## **NORADRENALINA**

Neurotransmisor clásico. Es un derivado de la fenilalanina y de la tirosina. Durante su síntesis metabólica produce dopamina y adrenalina. Su principal acción la ejerce a través de receptores  $\alpha$  y  $\beta$  ( $\alpha 1$ ,  $\beta 2$  y  $\beta 1, \beta 2$  y  $\beta 3$ ) adrenérgicos distribuidos tanto en el sistema nervioso central como en el autonómico periférico (2). Se produce dentro del sistema nervioso central, en el ***locus coeruleous*** y el hipotálamo. Sus proyecciones ascendentes estimulan áreas como la región hipocámpal y la del prosencéfalo basal (2). Sus acciones más importantes las ejercen a través del sistema nervioso autónomo en las diferentes vísceras y tiene una estrecha relación con el control de la presión arterial y otras funciones autonómicas. Se piensa que produce las manifestaciones vegetativas que se presentan en el síndrome de abstinencia (sudoración, taquicardia, nerviosismo, temblor, etc.) (10), pero no desempeña un papel destacado en el mecanismo de adicción.

## **SEROTONINA**

**Neurotransmisor que en los últimos años ha despertado gran interés por sus amplias repercusiones en diversas patologías del sistema nervioso central. Derivado del triptófano, es una sustancia que tiene una síntesis predominantemente intraneuronal, aunque existe también en células enterocromafines del tracto digestivo (2). Requiere de un aporte constante de su precursor. Las principales proyecciones de las neuronas serotoninérgicas provenientes de los núcleos del rafe son hacia la corteza cerebral, la región del estriado y del giro dentado. Su principal acción la realizan a través de receptores específicos, los cuales han sido designados de la siguiente manera:**

- Receptores 5HT1, de los que existen las siguientes variedades (A, B, C, D $\alpha$ , D $\beta$ , E y F).



- Receptores 5HT<sub>2</sub>, 2F.
- Receptores 5HT<sub>3</sub>.
- Receptores 5HT<sub>4</sub>.
- Receptores 5HT<sub>5</sub>, 5 $\beta$ .

Estos pueden tener funciones antagonistas o agonistas. Existen múltiples fármacos con especificidad para cada tipo de receptores serotoninérgicos: los antidepresivos inhibidores de la recaptura de serotonina, el ondansetrón, la fenelzina y el LSD, entre otros (2). En la adicción, la serotonina tiene el papel principal en el fenómeno de la motivación, pero también se ha demostrado que interviene en el síndrome de abstinencia, en la modulación de ingesta de sustancias y en la liberación de dopamina, esta última dentro de los centros de recompensa (*rewards system*) (2, 10). Es posible que la serotonina esté implicada en otras acciones relacionadas con los fenómenos de adicción, sin embargo, aún debe esperarse un tiempo para determinar otros mecanismos. En la actualidad algunos inhibidores de la recaptura de serotonina y el ondansetrón han demostrado ser útiles en el tratamiento del alcoholismo como un ejemplo específico de este sistema (14).

## **DOPAMINA**

Derivada de la fenilalanina, la dopamina tiene su principal síntesis en las neuronas de la sustancia nigra del mesencéfalo. Las proyecciones de éstas son principalmente hacia la región de los núcleos basales, pero también tienen una relación muy estrecha con los centros de recompensa (*rewards system*), como el núcleo

accumbens, a través de las proyecciones que se originan en el área tegmental basal y con células que realizan síntesis de dopamina (2). Hay cuatro sistemas dopaminérgicos en el sistema nervioso central: el nigroestriado, el mesolímbico, el mesocortical y el tuberohipofisario, cada uno con funciones altamente específicas. El sistema dopaminérgico mesolímbico es el que, de acuerdo con estudios minuciosamente realizados, presenta la principal actividad relacionada con los estados de recompensa (2, 7). La dopamina en las adicciones desempeña el papel primordial de producir los estados placenteros relacionados con la ingesta de diversas sustancias y la coloca como el neurotransmisor más importante en los mecanismos de adicción (2, 6, 7). Ejerce su acción a través de receptores específicos (D1 a D5), los cuales pueden mostrar actividad agonista o antagonista ante diversas sustancias. Su manejo requiere compuestos con alta especificidad, ya que el bloqueo inespecífico de los receptores con frecuencia conduce a efectos secundarios como el parkinsonismo. El uso de sustancias que bloquean la respuesta dopaminérgica ha sido la base para el manejo de diversas adicciones. Sin embargo, los agonistas dopaminérgicos (pergolida, pramipaxole) se encuentran en fase de ensayos clínicos. Son necesarios futuros estudios en este tipo de manejo con el fin de regular las respuestas originadas por la dopamina como principal neurotransmisor relacionado con los sistemas de recompensa.

## **GLUTAMATO**

Es un aminoácido no esencial que no atraviesa la barrera hematoencefálica y cuya síntesis realiza a través del metabolismo de

la glucosa dentro de las neuronas y en las células de la glía. Su función excitatoria está relacionada con diversas vías neuronales y su almacenamiento en vesículas sinápticas ocurre gracias a mecanismos dependientes de  $Mg^{2+}/ATP$ . La liberación del glutamato en la hendidura sináptica produce efectos excitatorios sobre las neuronas que estimula. Es bien sabido que la modulación o función del glutamato está en relación directa con la cantidad liberada. En bajas concentraciones el efecto es excitatorio, mientras que en altas induce neurotoxicidad, lo que lleva a la muerte neuronal. El glutamato es removido de la hendidura sináptica a través de dos sistemas de transportadores de bomba: el primero es presináptico y el segundo se localiza en las células de la glía. El glutamato actúa sobre todo en receptores localizados en la membrana postsináptica, conocidos como receptores de glutamato, de los que existen tres variedades: el NMDA (N-metil-D-aspartato), el AMPA (ácido alfa-amino-3-hidroxi-5metil-4-izoxazol-propiónico) y el kainato. Además, se ha demostrado la presencia de receptores de tipo metabotrópico que efectúan las respuestas a largo plazo por la estimulación de los mismos a través de proteínas G.

El alcohol, ejercen una influencia específica sobre este tipo de receptores y conducen a estados iniciales de intoxicación, anestesia y amnesia .

La estimulación constante de los receptores glutamatergicos en la ingesta crónica de alcohol los lleva a un estado de *down regulation* (figura 1), siendo los responsables de las respuestas observadas durante la fase de abstinencia, en la que se desarrolla la fase de *up*

*regulation* (figura 2). Estos cambios son responsables de manifestaciones clínicas como la disforia, el estado confusional y las crisis convulsivas. El uso de fármacos específicos ha sido estudiado y en la actualidad el más utilizado es el acamprosate en el manejo de los pacientes con alcoholismo (14).

## **OPIOIDES**

Los opioides endógenos provienen de precursores específicos como la proopiomelanocortina, la proencefalina y las prodinorfinas (2, 5), cada uno de los cuales da origen a sustancias que actúan naturalmente en diversas partes del organismo a través de receptores específicos conocidos como receptores opiáceos, entre los cuales se catalogan  $\mu_1$  y  $\mu_2$ ,  $\delta_1$ ,  $\delta_2$ ,  $\kappa_1$ ,  $\kappa_2$ ,  $\kappa_3$  (5). Su distribución es amplia, pero la principal (de algunos derivados de proencefalinas) se encuentra en sitios relacionados con la percepción del dolor, como en la médula espinal, el núcleo espinal del trigémino y en la sustancia gris periacueductal; en la regulación de la conducta afectiva está en relación con el sistema mesolímbico y con la corteza cerebral (2, 5). Sustancias adictivas como el opio y el alcohol estimulan estos receptores, principalmente los de tipo  $\mu$ , que tienen un efecto sobre las vías dopaminérgicas de los centros de recompensa, con lo que las respuestas obtenidas son las de producir placer y euforia.

El uso de agonistas y antagonistas de los receptores de opiáceos, como la naltrexona, ha sido recomendado para el manejo de los pacientes con adicción a los derivados del opio, así como en el tratamiento del alcoholismo.

## SISTEMAS DE RECOMPENSA

Los efectos placenteros o de recompensa ocasionados por la ingesta de diversas sustancias se expresan de manera independiente de la estimulación específica de cada receptor en especial (cuadros 2 y 3). Los cambios que se originan evocan respuestas determinadas que se manifiestan en alteraciones celulares, de síntesis de proteínas y, por consiguiente, de la transmisión neuronal.



FIGURA 1. Efecto sobre los receptores durante la estimulación crónica (*down regulation*).

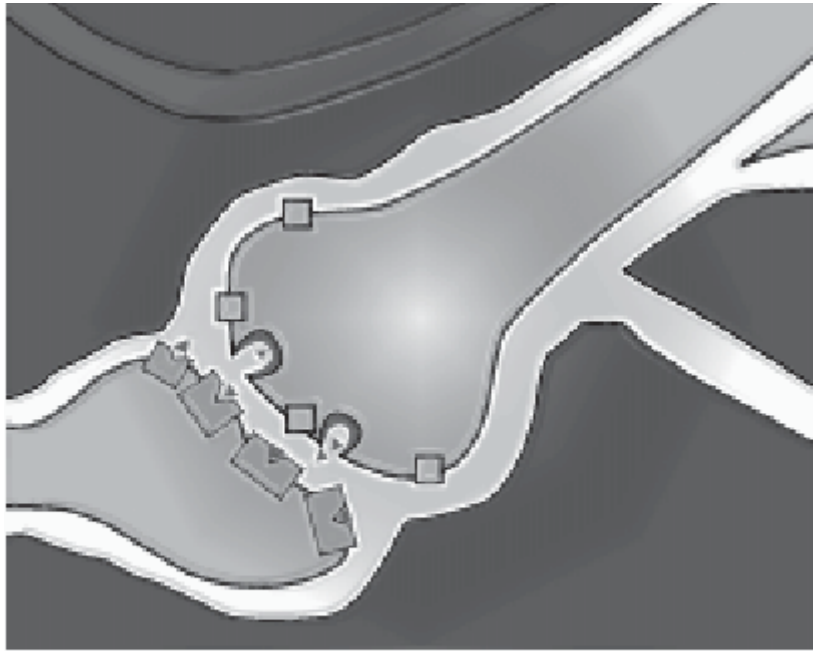


FIGURA 2. Efecto sobre los receptores durante la abstinencia (*up regulation*).

CUADRO 2. Sustancias y sus receptores

<i>Sustancia</i>	<i>Receptor primario</i>
Morfina	Receptor $\mu$
Cocaína	Transporte de monoaminas
Delta 9 tetrahidrocanabinol	CB 1 canabinoide
Nicotina	Receptor nicotínico de Ach
Dietilamina de ácido lisérgico (LSD)	Receptor de serotonina
Etanol	Canales iónicos, múltiples receptores

CUADRO 3. Relación entre drogas, neurotransmisores y región anatómica estimulada

<i>Sustancia</i>	<i>Neurotransmisor</i>	<i>Sitio neuroanatómico</i>
Alcohol	Dopamina Péptidos opioides Serotonina GABA Glutamato	Área tegmental ventral Núcleo accumbens Amígdala

Es sabido que diversas acciones, como la ingesta de sustancias, alimentos y actividad sexual, pueden evocar estas respuestas placenteras y de recompensa, sistemas que se refieren a centros neurológicos específicos como el área tegmental ventral, el **núcleo accumbens**, la corteza frontal, la región hipocampal y la amígdala. (véase la fig. 3).

Los diversos tipos de adicciones ejercen acción a través de varios receptores para reforzar la ingesta de sustancias y obtener los efectos de placer producidas por ellas. El principal neurotransmisor dentro del **núcleo accumbens** es el glutamato, que tiene la capacidad de regular la liberación de dopamina como parte de su papel dentro de los estados de recompensa . La región mesolímbica y la corteza frontal también tienen relación con la expresión de estas vías de recompensa y con la producción de los efectos placenteros y de asociación provocados por las diferentes sustancias adictivas. Aunque la sustancia por sí misma genera efectos de placer, la dopamina desempeña un papel importante en la regulación de la retroalimentación de los mecanismos de placer. El área tegmental ventral determina estos cambios en estrecha relación con el **núcleo**

***accumbens***, y sus proyecciones a áreas específicas marcan los cambios conductuales ante la presencia de la sustancia adictiva. En animales de experimentación la mutación genómica de la expresión de receptores  $\mu$ , por ejemplo, ocasiona la pérdida del sistema de autoadministración de la droga. Estas implicaciones han motivado el estudio de fármacos que puedan tener este mecanismo de competencia y bloqueo de receptores para disminuir el consumo en pacientes con diversas adicciones y evitar así su administración crónica.

## TRATAMIENTO

Diversos estudios se han dedicado al tratamiento de las adicciones. El conocimiento adquirido en los últimos años ha permitido evaluar gran cantidad de fármacos que, por sus acciones sobre los diversos receptores, han sido utilizados en el manejo de la abstinencia y del estado de avidez. Las principales vías de agrupación de fármacos serán descritas tomando en cuenta lo anterior y su potencial actual de respuesta en el tratamiento de los pacientes con adicción.



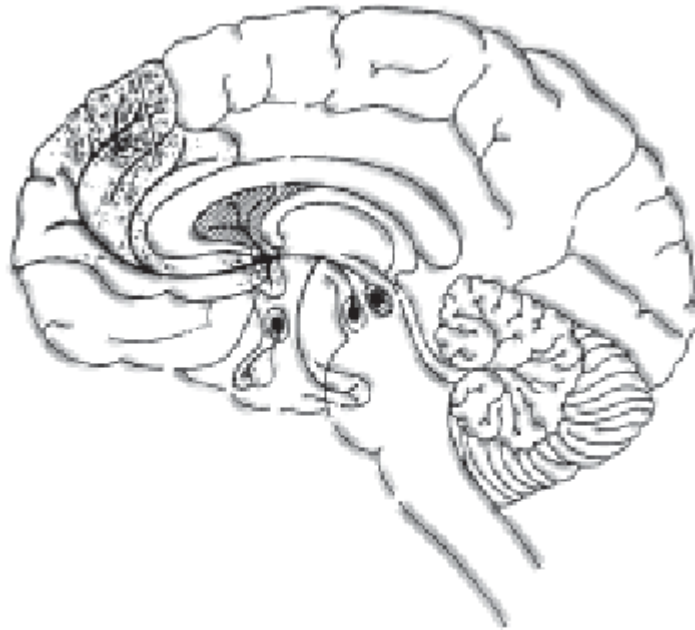


FIGURA 3. Vías y centros de recompensa.

## TERAPIAS DE SUSTITUCIÓN

### *Opiáceos*

El opio es un derivado de la *Papavera somniferum* que se extrae de la corola de la planta, de la que se obtiene un jugo lechoso. Ampliamente difundido en el Oriente por sus efectos euforizantes, es utilizado en medicina por sus propiedades analgésicas. El opio tiene una gran cantidad de alcaloides. El primero que se aisló fue la morfina, de la que se obtiene la heroína, una de las drogas actuales cuyo potencial adictivo es enorme. Otros derivados morfínicos han sido sintetizados en la búsqueda de medicamentos que proporcionen alivio para el dolor con menor efecto adictivo. Existen múltiples sustancias con propiedades agonistas, antagonistas y mixtas, muchas de las cuales comparten ambos efectos, incluyendo las endorfinas endógenas (cuadro 4).

CUADRO 4. Opiáceos y sus receptores

<i>Droga</i>	<i>Tipo de receptor</i>			
	$\mu$	$\delta$	$\kappa 1$	$\kappa 3$
Morfina	+++		+	+
Metadona	+++			
Fentanyl	+++			
Buprenofina	Parcial	NA	Antagonista	NA
Naloxona	Antagonista	Antagonista	Antagonista	Antagonista
Naltrexona	Antagonista	Antagonista	Antagonista	Antagonista
Metencefalina	+	+++		
Leuencefalina				
beta endorfina	+++	+++		
Dinorfina A	++		+++	NA
Dinorfina B	+	+	+++	NA

Las terapias de sustitución se han utilizado en el tratamiento de diversas adicciones (3). Medicaciones específicas permiten reemplazar la acción de la droga por la de un fármaco. Aunque estos elementos también son adictivos, producen menos daño a la salud y a la sociedad al prescribirse bajo un régimen de vigilancia y administración (cuadro 4).

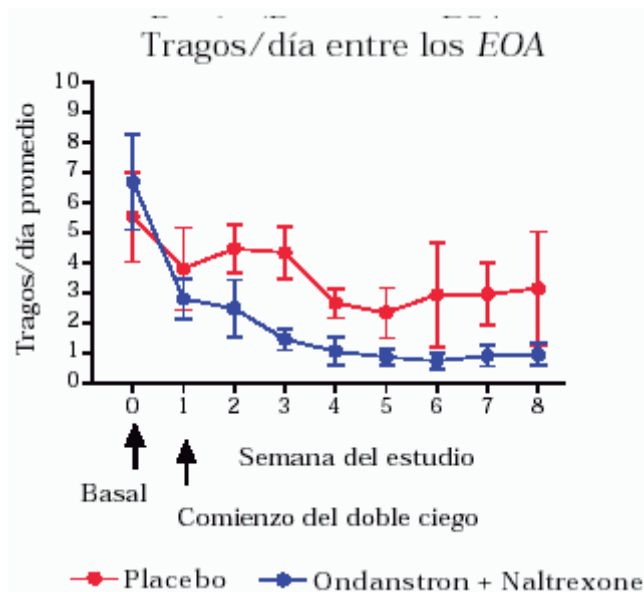
#### Naltrexona

Antagonista puro de los receptores  $\mu$ , desprovisto de actividad agonista y con características similares a los de la naloxona (3). Su absorción por vía oral es adecuada y se obtienen niveles útiles dentro de la primera hora de su administración. Las concentraciones en el sistema nervioso central inhiben la acción de los opiáceos endógenos liberados durante el proceso del alcoholismo. El medicamento es bien tolerado y su metabolismo es principalmente hepático con una baja unión a proteínas.

Las interacciones farmacológicas por desplazamiento de la naltrexona son bajas. La dosis recomendada es de 50 mg al día y disminuye la avidez, el consumo y la recaída en pacientes con alcoholismo.

### Farmacoterapia Combinada para el Tratamiento del Alcoholismo 1

El alcoholismo se asocia a trastornos de múltiples sistemas neurotransmisores. Los agentes terapéuticos dirigidos a estos sistemas y que tienen sinergias farmacológicas entre sí, prometen abrir el paso a terapias más potentes para el tratamiento del alcoholismo. La evidencia preliminar sugieren que la asociación de ondansetrón con naltrexona (n=20) puede actuar en forma sinérgica para mejorar el resultado clínico de los *EOA* (Johnson y cols. 2000).



Ahora último se ha despertado interés clínico y científico por la combinación de drogas para el tratamiento del alcoholismo. Lo dicho se basa en la hipótesis de que serían muchas las vías neuroquímicas que puedan estar alteradas como efecto, ya sea del “estado” o de la

“característica” de la conducta bebedora, y el hecho de combinar distintos medicamentos que funcionen con distintos neurotransmisores puede producir un efecto sinérgico, o al menos aditivo en la respuesta.

Ondansetrón y naltrexona: Hay cuatro motivos importantes para combinar específicamente ondansetrón y naltrexona. Primero, los alcohólicos de inicio precoz pueden tener anomalías tanto en el sistema serotoninérgico como en el opiáceo. Por lo tanto, si se trata cada una de estas anomalías con un agente selectivo, se podría esperar, al menos, una respuesta aditiva, cuando no un efecto sinérgico, en cuanto a mejorar la evolución de los alcohólicos de inicio precoz. Segundo, la evidencia de la investigación básica demuestra que hay interacciones sinérgicas entre el receptor 5-HT<sub>3</sub> y los opiáceos endógenos, en el sistema dopaminérgico mesocorticolímbico gratificador. Tercero, la eficacia clínica de la naltrexona depende de niveles altos de cumplimiento y el cumplimiento se ve reducido especialmente en los primeros días de tratamiento, debido a que la naltrexona provoca náuseas. El ondansetrón tiene propiedades antináuseas y antieméticas, y puede ser eficaz en reducir las náuseas secundarias a naltrexona. Cuarto, aparte de sus efectos sobre el sistema mesocorticolímbico, la naltrexona tiene otros efectos inespecíficos, como el de reducir los hábitos de consumo en general. Estas reducciones inespecíficas inducidas por la naltrexona tienen un efecto sobre las conductas de consumo y podrían jugar un papel importante en la disminución del consumo excesivo de alcohol, siempre y cuando se asegure el cumplimiento con el tratamiento. De

aquí se desprende que la combinación de medicamentos puede agregar otros efectos generales sobre el consumo de alcohol.

## **Farmacoterapia Combinada para el Tratamiento del Alcoholismo 2**

La determinación de la eficacia combinando ondansetrón con naltrexona en el tratamiento de otros subtipos de alcohólicos está en proceso. Se están realizando estudios que evalúan si los efectos de la naltrexona serán sinérgicos con los *SSRIs* en el tratamiento del alcoholismo.

El *NIAAA* está patrocinando un estudio clínico en 11 sitios para determinar la eficacia relativa de la naltrexona y el acamprosato, solos y combinados, para el tratamiento del alcoholismo. Existen otras combinaciones farmacológicas sugerentes que deberán ser estudiadas.

*Naltrexona y acamprosato*: hay tres motivos importantes para combinar específicamente estos dos medicamentos en el tratamiento del alcoholismo.

Primero, debido a su acción sobre los opiáceos endógenos y la actividad dopaminérgica del mesencéfalo, la naltrexona reduce los efectos gratificadores del alcohol. El acamprosato modula los aumentos de la DA en el mesencéfalo inducidos por la abstinencia del alcohol. Así, el efecto neto de la combinación de naltrexona y acamprosato puede ser la modulación de los efectos neuroquímicos que desencadenan el consumo de alcohol o los que se asocian con

las respuestas condicionadas a beber, incluso después de un período prolongado de abstinencia. Segundo, si bien la naltrexona reduce las ansias positivas del alcohol, el acamprosato disminuye las ansias negativas o condicionadas posteriores al cese del consumo. Es razonable, pues, predecir que la combinación de naltrexona y acamprosato facilitará la abstinencia y evitará que un “tropiezo” se convierta en recaída. Tercero, esta combinación de medicamentos tiene el potencial de dar un nivel de eficacia más alto (ya sea aditivo o sinérgico), sin aumentar la intensidad de los efectos secundarios como resultado de que sus acciones neuroquímicas son diferentes. Se desprende que hay argumentos científicos importantes para evaluar la eficacia de la naltrexona y el acamprosato en el tratamiento del alcoholismo.

En este momento, el NIAAA está financiando un estudio clínico en 11 centros, para determinar la eficacia separada y combinada de acamprosato y naltrexona en el tratamiento del alcoholismo.

## **ESTADISTICAS DEL IMPACTO SOCIAL DEL ALCOHOLISMO**

En el estado de Nuevo León se tienen estos datos estadísticos:

Los accidentes son la 3a. causa de muerte en el Estado.

En 70% de accidentes mortales automovilísticos están involucradas las bebidas alcohólicas, con excepción del municipio de San Pedro Garza el cual no tiene reportado ningún accidente automovilístico derivado por el abuso del alcohol, por las fuertes multas que aplica.

Los accidentes son la primera causa de muerte en menores de 20 años de edad. La cirrosis hepática en Nuevo León es la 7a. causa de muerte.

En Michoacán 82% de los accidentes automovilísticos están involucradas las bebidas alcohólicas; de este porcentaje el 74% de los conductores son hombres y el 26% son mujeres que se encontraban alcoholizados.

Un 59% de la violencia intrafamiliar en el Estado esta ligada al consumo de Alcohol.

En el estado de Jalisco el 75% de los accidentes automovilísticos mortales están relacionados con conductores alcoholizados. Los accidentes automovilísticos son la 5 causa de muerte en la Ciudad de Guadalajara.

Un 30% de los asesinatos están relacionados con personas en estado de ebriedad.

Un 23% de los suicidios han sido personas alcohólicas

Un 37% de las violaciones han sido cometidas por gente en estado de ebriedad.

## DISTRITO FEDERAL

- En 68% de los divorcios en DF., la causa principal es la tríada: Alcoholismo + Maltrato Físico + Infidelidad.
- En 42 % de los Homicidios, el agresor consumió alcohol. El 59.6 % de suicidas igualmente se encontraban alcoholizados.
- En 64 % de denuncias de violencia doméstica, el agresor es hombre y consume bebidas alcohólicas.
- En 32 % de situaciones violentas en el hogar ambos padres consumen bebidas alcohólicas.
- El 51.6% de los casi 82,000 arrestados por la Dirección de Seguridad Pública, se encontraban bajo efectos del alcohol.

### **Violencia Intrafamiliar a Nivel Nacional**

*Encuesta Nacional de Adicciones 1998 Población urbana entre 18 y 65 años.* Una submuestra de 1138 mujeres contestó esta escala

76% Tiene o ha tenido pareja. 47 % del total de mujeres con pareja reportaron haber sido víctimas de violencia

39 % del total de mujeres con pareja reportaron haber sido víctimas de violencia física y de esta el 66 % de los casos de violencia, el alcohol estuvo presente.

### **Cifras del problema de salud por el consumo de alcohol en México**

El alcoholismo en México es un problema de salud pública ya que el 65 por ciento de la población de entre 17 a 65 años de edad ha consumido o consume de manera habitual bebidas embriagantes.



La brecha entre hombres y mujeres bebedores se ha cerrado paulatinamente, al menos en las clases de mayor capacidad económica con edad de 28 a 30 años. La relación es de una mujer por un hombre. En cuanto al nivel educativo en México al menos 53 por ciento de gente con doctorado es bebedora.

El mayor consumo de alcohol se registra en el norte y noroccidente del país, mientras que en el centro y sur el consumo per cápita es menor, lo que se debe a la diversidad económica en las distintas zonas del territorio nacional.

En el aspecto social provoca accidentes viales, actos violentos y es responsable en alto grado del maltrato y deterioro del ambiente familiar, además de ausentismo laboral, entre otras repercusiones.

### **Cifras**

- De acuerdo con el CONADIC la mortalidad asociada con el abuso del alcohol está en ascenso; entre 1970 y 1995 aumentó en 72 por ciento en los hombres y 13 por ciento en las mujeres. Datos tomados en 2005, la situación económica a generado un aumento del 76% en los hombres y 18% en las mujeres a nivel nacional según datos de Alcohólicos Anónimos.
- La cirrosis hepática es la novena causa de muerte en México. Según la Encuesta Nacional de Adicciones en el país ocurren 25 fallecimientos por cada 100 mil habitantes debido a este padecimiento.

- Se calcula que en México hay 3 millones de adictos al alcohol en riesgo de desarrollar cirrosis.
- El 70 por ciento de dicha población tiene una alta posibilidad de sufrir un trastorno de las funciones cerebrales llamado encefalopatía hepática y 30 por ciento de ellos fallecen por esta complicación.
- La encefalopatía hepática es la complicación más frecuente de la cirrosis en la cual el hígado pierde la capacidad de cumplir todas sus funciones como la de limpiar o depurar la sangre.

La cirrosis es la tercera causa de muerte entre la población mexicana en edad productiva (de 23 a 64 años), la novena a nivel general, y según la Encuesta Nacional de Adicciones (ENA) la tasa es de 22 fallecimientos por cada 100 mil habitantes.

Además, durante el mismo periodo, la mortalidad por cirrosis hepática asociada a otras causas disminuyó en 33 por ciento para los hombres y en 20 por ciento para las mujeres

De acuerdo con el doctor David Kershenobich, investigador de la Unidad de Medicina Experimental, del Hospital General de México de la Secretaría de Salud, 45 de cada 100 pacientes con cirrosis generada por el alcohol y padece alguno de los cuatro grados de encefalopatía hepática, y 30 por ciento de ellos fallece por esta complicación, cuyas principales manifestaciones son alteración de las funciones intelectuales, de la personalidad y la conciencia, así como limitación de la acción neuromuscular.

## **RESULTADO DE LA ENCUESTA NACIONAL DE ADICCIONES DEL 2002**

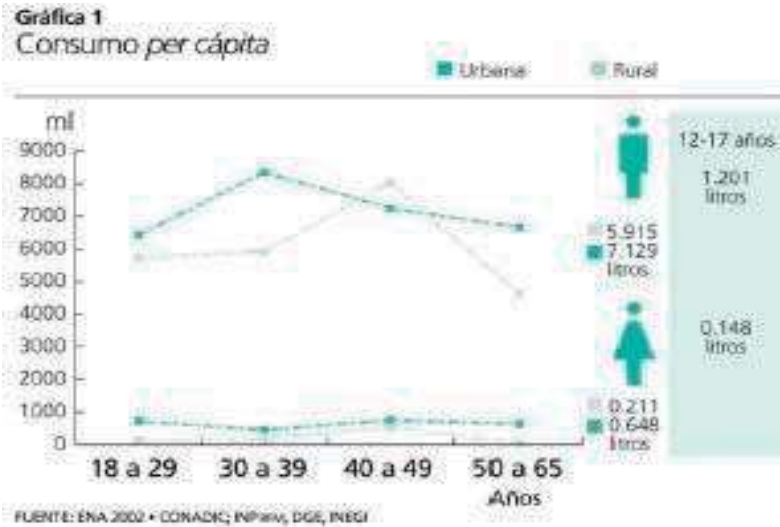
El capítulo de bebidas alcohólicas se basa en las respuestas de la población rural y urbana entre 12 y 65 años de edad, que habita en viviendas normales, sobre el consumo de diferentes tipos de bebidas. Se recabó información sobre la frecuencia y cantidad de consumo de cerveza, destilados, vino de mesa, pulque y alcohol de 96 como bebida alcohólica. Se estimó el índice de bebedores definidos como aquellos que habían consumido bebidas con alcohol en los doce meses previos al estudio y abstemios quienes no habían bebido en este tiempo, éstos a su vez se dividieron entre los que nunca habían bebido alcohol y aquellos que habían dejado de hacerlo en atención a las razones para no beber.

Se estudiaron los problemas asociados con el abuso de alcohol y se estimó el índice de dependencia. A partir de la información proporcionada por las personas en muestra se estimó el consumo *per cápita*. Se estimó la distribución del consumo y de los problemas en los diferentes grupos de la población. Debido a que la edad legal para adquirir bebidas con alcohol es de 18 años, el análisis de la información se presenta por separado, lo mismo para la población entre 12 y 17 años que para aquella ubicada entre 18 y 65 años.

### **CONSUMO PER CÁPITA**

Existen en el país 32,315,760 personas entre 12 y 65 años que consumen alcohol y cerca de trece millones más (12'938,679)

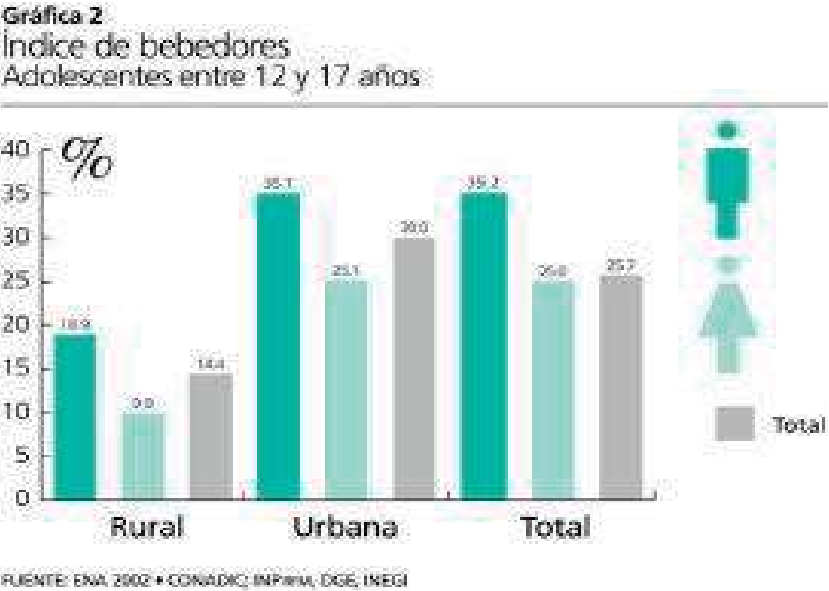
consumieron alcohol en el pasado aunque no bebieron en los 12 meses previos a la encuesta. El volumen total de etanol reportado por esta población alcanzó 2.79 litros cuando se considera a la población entre 12 y 65 años y aumentó a 3.484 litros en la población urbana entre 18 y 65 años y a 7.129 litros cuando sólo se refiere a los varones. En la población rural adulta, el consumo *per cápita* se estimó en 2.728 litros. En los varones urbanos el mayor índice de consumo se observa en el grupo ubicado entre 30 y 39 años (8.339 litros) en tanto que entre las mujeres que viven en ciudades el mayor consumo fue reportado por el grupo de entre 40 y 49 años; en la población rural de ambos sexos, el mayor consumo se observó también en este último grupo de edad (Gráfica 1).



**ADOLESCENTES ENTRE 12 Y 17 AÑOS**

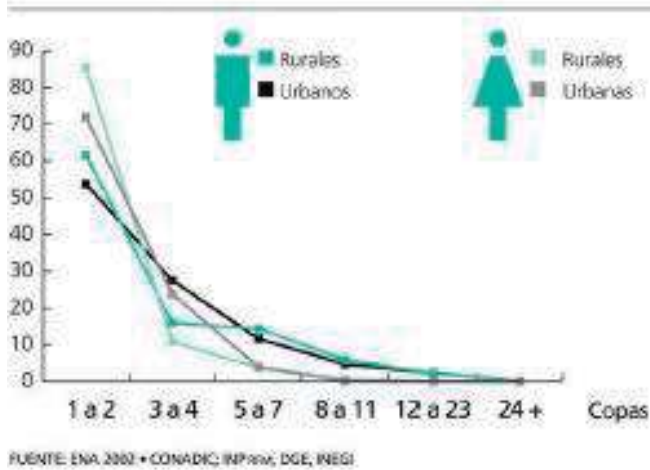
Cerca de tres millones (3'522,427) de adolescentes entre 12 y 17 años consumió una copa completa de bebidas con alcohol en el año previo al estudio, los cuales representan al 25.7% de la población en este grupo. El consumo en la población urbana alcanza 35% (1'726,518) de

la población masculina y 25% (1'252,712)de la femenina, a razón de 1.4 varones por cada mujer; en la población rural el índice de consumo es menor 14.4% (543,197), 18% (357,775) en los varones y 9.9% (185,422) en las mujeres, con una razón de una mujer por cada 1.8 hombres (Gráfica 2).



La cantidad modal de consumo por ocasión es de 1 a 2 copas en las mujeres urbanas y en los hombres rurales, en segundo lugar aparece el consumo de 3 a 4 copas para todos los sujetos, sólo en los varones urbanos se presenta con la misma frecuencia el consumo de 5 a 7 copas (Gráfica 3).

**Gráfica 3**  
 Número de copas que ha bebido en un solo día  
 Población de 12 a 17 años

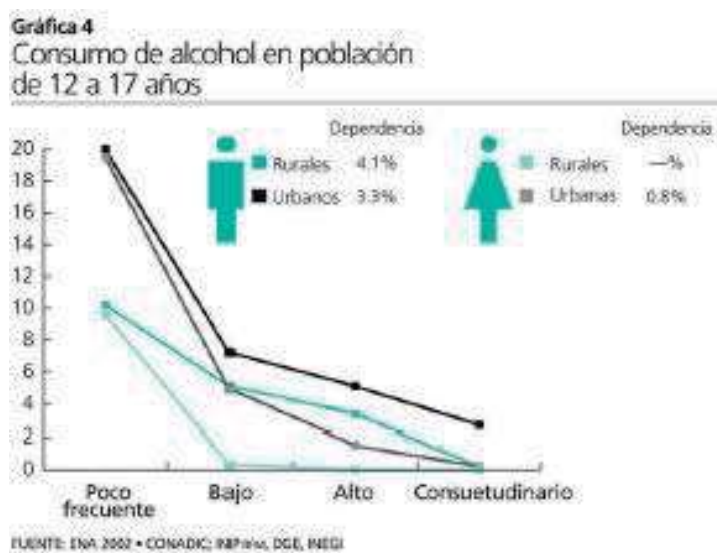


El patrón de consumo poco frecuente (menos de una vez al mes) caracteriza a este grupo de población, sin embargo 10.5% de los hombres urbanos y 4.7% de los rurales reportaron consumir con patrones que incluyen altas cantidades de alcohol (5 o más copas por ocasión de consumo). Esta conducta se observó en 3.4% de las mujeres urbanas y en 0.9 % de las mujeres rurales. Las consecuencias del abuso reportadas con mayor frecuencia por este grupo son los problemas con la policía suscitados mientras usaba bebidas alcohólicas, sin considerar problemas derivados de conducir automóviles, mismos que como era de esperarse, fueron más frecuentes entre los varones (9.7% de los hombres urbanos y 2.9% de los hombres rurales). Este problema sólo fue reportado por 1.2% de las mujeres urbanas y no se observó entre las adolescentes rurales).

En segundo lugar se reportó haber iniciado peleas mientras la persona estaba tomando (3.6% de los hombres urbanos y 1.8% en los hombres rurales), solamente 0.3% de adolescentes urbanas

reportaron esta conducta. En tanto, 28,538 adolescentes urbanos que representan 1.7% de este grupo reportó haber sido arrestado mientras conducía después de haberse tomado unas copas.

En total 281,907 adolescentes (2.1% de la población rural y urbana) cumplieron con el criterio de dependencia del DSM-IV. El mayor índice se observó entre los hombres rurales (4.1%) (Gráfica 4).

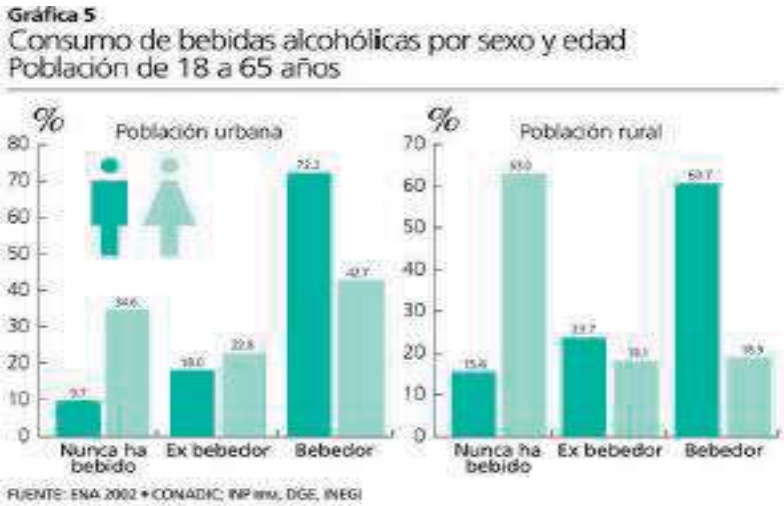


## POBLACIÓN ADULTA

En la población urbana existen 13'581,107 hombres (72.2% de la población urbana masculina) y 10'314,325 (42.7%) mujeres que reportaron haber consumido alcohol en los doce meses previos al estudio; en la población rural hay 543,197 bebedores más, 357,775 (18.9%) varones y 185,422 (9.9%) mujeres.

El 44.4% de la población urbana y el 62.7% de la población rural reportaron ser abstemios, es decir no consumieron alcohol en los doce

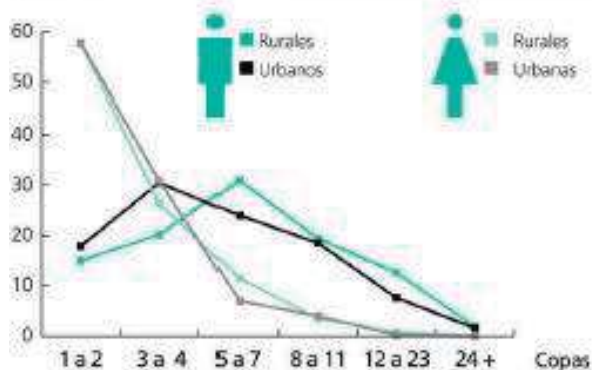
meses previos al estudio, con una razón de dos mujeres por cada varón. El 20.7% en la población urbana y el 10.3% en la población rural reportaron ser ex – bebedores. Del total de abstemios, 5 de cada 100 hombres y 4 de cada 100 mujeres que habitan zonas urbanas y 10 de cada cien hombres y cinco de cada cien mujeres que habitan en zonas rurales, reportaron no haber bebido por miedo a padecer un problema y 6% reportó no beber por motivos relacionados con su religión. (Gráfica 5).



La cantidad modal de consumo para las mujeres es de una o dos copas por ocasión de consumo, en tanto que para los varones urbanos es de 3 a 4 copas y para los rurales de 5 a 7 copas (Gráfica 6).



**Gráfica 6**  
 Número de copas que ha bebido en un solo día  
 Población de 18 a 65 años



FUENTE: ENA 2002 • CONADIC, INPPro, DGE, INEGI

Los patrones de consumo más característicos de los varones urbanos son el moderado alto (consumo mensual con cinco copas o más por ocasión) (16.9% de esta población) y el consuetudinario, que es el consumo de cinco copas o más al menos una vez por semana (12.4%), en tanto que entre las mujeres es más frecuente el consumo mensual con menos de cinco copas por ocasión (4.8%). Cabe hacer mención que el segundo patrón de consumo fue el moderado alto con 2.7% de las mujeres adultas urbanas consumiendo bajo este patrón (Gráfica 7).

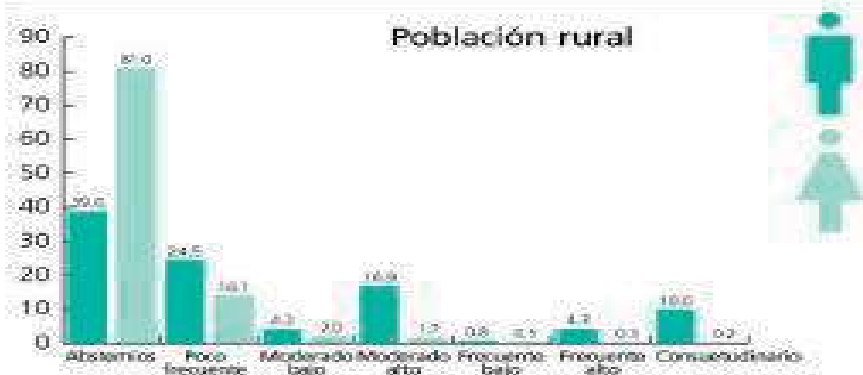
**Gráfica 7**  
**Patrón de consumo por sexo**  
**población entre 18 y 65 años**



FUENTE: ENA 2002 + CONADIC, INPHEM, DGE, INEGI

En las poblaciones rurales se observa la misma preferencia por estos patrones de consumo (Gráfica 8).

**Gráfica 8**  
**Patrón de consumo por sexo**  
**población entre 18 y 65 años**

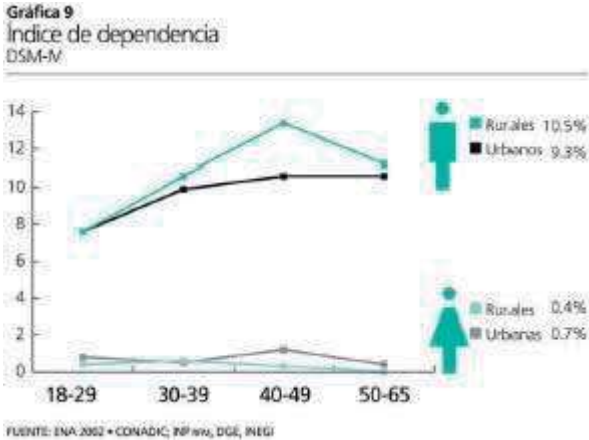


FUENTE: ENA 2002 + CONADIC, INPHEM, DGE, INEGI

Los problemas más frecuentes entre los varones rurales y urbanos son haber iniciado una discusión o pelea con su esposa o compañera mientras estaban bebiendo (12.9% en la población rural y

11.6% en la población urbana); en segundo lugar, los problemas con las autoridades sin incluir los de tránsito (8.4% en la zona urbana y 3.7% en la zona rural), y el haber sido arrestados mientras conducían después de haber tomado, (3.2% y 2.4% respectivamente).

Estos problemas son considerablemente menos frecuentes entre las mujeres habiendo sido reportados por menos del 3% de las bebedoras. Los índices de dependencia se muestran en la Gráfica 9.



Como puede observarse, el primer lugar lo ocuparon los hombres rurales con 10.5% de la población total que vive en este tipo de comunidades, en segundo lugar, los hombres urbanos con 9.3%. Los índices en las mujeres son muy inferiores, 0.7% entre aquellas que viven en comunidades urbanas y 0.4% entre quienes viven en comunidades rurales.

## **TENDENCIAS EN POBLACIÓN URBANA**

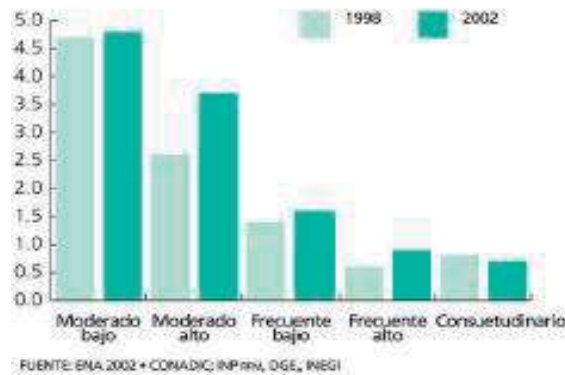
### **Adolescentes**

Los datos de la encuesta reportan incremento en el índice de consumo de los adolescentes, de 27% en 1998 a 35% en 2002 entre los varones, y de 18% a 25% respectivamente entre las mujeres. Entre los varones aumentó el número de menores que reportaron beber mensualmente cinco copas o más por ocasión de consumo de 6.3% a 7.8%. El incremento más notable se percibe en el número de menores que reportaron haber manifestado en el último año al menos tres de los síntomas de dependencia del DSM-IV, que alcanzó al 2% de los adolescentes en 2002.

### **Adultos**

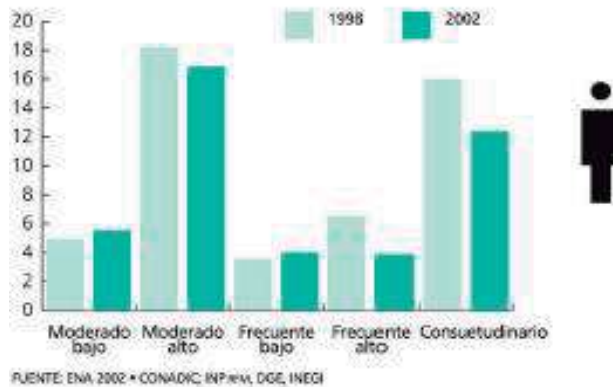
El número total de bebedoras, de bebedoras consuetudinarias y de mujeres que cumplieron con el criterio de dependencia en los doce meses previos al estudio, se mantuvo estable con 45% de la población en 1998 y 43% en 2002; 0.8% y 0.7% de bebedoras consuetudinarias, y 1% y 0.7% con dependencia. Sin embargo se observó un aumento en el número de bebedoras moderadas altas (de 2.6 % a 3.7%) (Gráfica 10).

**Gráfica 10**  
Tendencias del consumo  
1988-2002



En la población masculina disminuyó un poco el índice de bebedores de 77% a 72% en este período. Se observa también una disminución de 16% a 12.4% en el índice de bebedores consuetudinarios pero el número de personas que cumplieron con el criterio de dependencia se mantiene estable en ambos estudios, con 9.6% y 9.3% respectivamente (Gráfica 11).

**Gráfica 11**  
Tendencias del consumo  
1988-2002



En ambas encuestas se reportó aproximadamente el mismo número de varones que nunca habían consumido alcohol, 8.7% y 9.7%, pero se observó un incremento en el número de ex bebedores ya que mientras que en 1998, 14.4% de los abstemios reportó haber bebido en el pasado, en 2002 esta proporción aumentó a 18%.

## RECOMENDACIÓN DE LA SECRETARIA DE SALUD

### Límites recomendados para el consumo de alcohol

Si acostumbras beber, no excedas estos límites: Esto quiere decir que:



Cada vez que tomes, no debes beber más de 4 copas si eres hombre, o más de 3 copas si eres mujer. Durante una semana, no debes beber más de 12 copas si eres hombre, o más de 9 si eres mujer. Por lo tanto, si eres hombre y tomas 4 copas cada ocasión, sólo puedes beber 3 días de la semana ( $4 \times 3 = 12$ ). Si eres mujer y bebes 3 copas por ocasión, sólo puedes tomar 3 días ( $3 \times 3 = 9$ ).

**Es importante que no bebas las 12 copas** en un solo día (o 9 si eres mujer), porque el hígado no tiene la capacidad de transformar tanto alcohol en tan poco tiempo. Aunque no sientas molestias del hígado, éste se está dañando. Si tú consumes menos de lo señalado en los límites, no aumentes la cantidad de copas que bebes. Al contrario, trata de disminuir el número de copas o mantenerte sin beber.

*Estos límites están recomendados para personas que no padecen algún problema de salud entre ellos: Hepatitis, Diabetes, Hipertensión arterial, Enfermedades cardiovasculares, Insuficiencia renal, Gastritis o úlcera, Depresión o Ansiedad.*

## DISCUSION

El etanol, es una molécula pequeña con grandes efectos sobre el organismo. Es considerado como un depresor primario, continuo del sistema nervioso central al igual que las benzodiazepinas y los barbitúricos puede ejercer acciones ansiolíticas y producir desinhibición, disartria alteraciones de juicio y comportamiento y a medida que se incrementa la dosis hay ataxia, coma, depresión respiratorio y muerte.

El abuso crónico de alcohol causa tolerancia y dependencia. Es la droga de mayor abuso en nuestro medio y es preocupante el incremento en el consumo y venta sin ninguna restricción.

En la farmacodinamia del etanol, participan mecanismos que se desarrollan a la par vías excitatorias e inhibitorias neuronales, y los receptores desempeñan un papel fundamental, así como diversas áreas cerebrales determinadas que participan en lo que se conoce como sistemas de recompensa.

Antes de la ingesta de alcohol, el cerebro se encuentra en homeostasis fisiológica. Con la ingesta crónica de alcohol muestra cambios en los neurotransmisores y en el número de receptores, con el fin de conseguir una neuroadaptación o una nueva homeostasis para la condición ocasionada por la presencia crónica del alcohol. Los sistemas gabaérgicos, glutamérgicos, dopaminérgicos, así como para opiáceos y serotonina, presentan, cambios ante el nuevo estado

para mantener efectos de recompensa. Esto lleva a la tolerancia o neuroadaptación.

El alcohol interactúa con el receptor para el GABA, incrementando su efecto inhibitorio y produciendo en el individuo una relajación inicial seguida de intoxicación y anestesia. Con la exposición crónica, el número de receptores para el GABA presentes en la membrana celular disminuyen (receptores a la baja), en particular la subunidad  $\alpha 1$ , con el fin de tratar de compensar los efectos del alcohol sobre SNC, lo que conduce a un sistema de tolerancia. Existen reportes de que se producen nuevas moléculas de GABA que responden con menor intensidad ante la presencia del alcohol.

De manera opuesta el glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio en sistema nervioso central. Su efecto lo produce a través de varios tipos de receptores glutamatergicos, principalmente el tipo NMDA ( N-Metil-D-Aspartato), que parece ser el más susceptible al alcohol. El alcohol inhibe los receptores al NMDA, la respuesta del cerebro es incrementar el número de receptores de este tipo (regulación a la alta) mediante la expresión génica ejercida por el núcleo neuronal. Sin embargo, en los alcohólicos estos receptores se adaptan y responden en menor proporción durante los periodos de ingesta. En abstinencia, el incremento de receptores NMDA conduce a presentar manifestaciones correspondientes a este sistema de neurotransmisores (hiperactividad simpática, hipertensión, confusión y disforia, alucinaciones prototipo del *delirium tremens*, temblor, crisis convulsivas y puede sobrevenir la muerte).



Por otro lado la exposición crónica al alcohol induce incremento en la actividad de la tirosina hidroxilasa del núcleo acumbens y área tegmental ventral en SNC, estructuras que evidencian liberación de dopamina por este estímulo. Estos cambios moleculares en la liberación de dopamina soportan las adicciones (12), en el caso del etanol esta plenamente demostrado. La dopamina es liberada del área tegmental ventral y sustancia nigra, regula la motivación del individuo y las actitudes a reforzar el consumo del mismo.

La exposición crónica a alcohol produce cambios, principalmente en núcleo acumbens, lo que ha llevado a que este sea definido como el centro de recompensa para etanol y otras drogas.

La serotonina derivada del triptofano, tiene producción alta en el *locus coeruleus*, situada en la parte alta del tallo cerebral. Las proyecciones ascendentes de este núcleo son difusas y se extienden hacia el hipocampo y hacia los núcleos de la base. Las neuronas de locus coeruleus inducen la modulación de la ingesta de alcohol en pacientes crónicos a través de un incremento en la motivación.

Es conocida también la participación de opiodes endogenos en el alcoholismo crónico. En la ingesta crónica de alcohol, la estimulación de estos receptores se ejerce de una manera indirecta en los circuitos de la dopamina, por lo que se activan los mecanismos de reforzamiento o de recompensa en el núcleo acumbens.

Tratar a un paciente alcohólico es proceso complicado, no es un procedimiento simple. Siempre se debe asistir las funciones vitales como la respiración, administrar líquidos y electrolitos, vitaminas, acudir a fármacos que apoyen en el síndrome de abstinencia, pero las nuevas estrategias farmacológicas en el tratamiento de alcoholismo crónico, se basan en los conocimientos de la interacción que el alcohol produce con los diferentes receptores en sistema nervioso central, por ejemplo, la naltrexona, reduce el deseo por suministrarse el alcohol (ver tabla).

## CONCLUSIONES

El etanol es la droga de mayor abuso en nuestro medio y a nivel mundial, el 72.2% de hombres y 42.7% en mujeres consumen más de una vez al mes bebidas alcohólicas, con el consiguiente riesgo de adquirir tolerancia y dependencia. Al rededor de un 10% se convierte en alcohólico crónico.

El alcoholismo lejos de disminuir se ha incrementado y se corre riesgo de extenderse al resto de la población. Es considerado como un problema de salud publica.

El alcoholismo es la causa de riñas, actos pendorios, accidentes automovilísticos. El costo social, profesional, económico es muy alto, ya que esta enfermedad afecta a todos los estratos sociales, económicos y educativos.

El consumo crónico de alcohol causa daños severos a diferentes órganos: sistema nervioso central, aparato digestivo, hígado y prácticamente todo el organismo se ve afectado por la presencia de este toxico. Aumenta la incidencia de enfermedades cardiovasculares y es causa de diferentes hepatopatias entre ellas hepatitis y cirrosis así mismo se eleva la incidencia de cáncer.

Por otro lado, existen nuevas estrategias farmacológicas en el tratamiento de la adicción a etanol. Se acude al uso de fármacos que interactúen con receptores para los neurotransmisores que participan en la neuroadaptación, recompensa, tolerancia y dependencia

producida por la presencia crónica de esta droga y de esta forma se ha reducido el uso de fármacos inhibidores de la aldehído deshidrogenasa.

Si bien es cierto que hay grupos de ayuda, clínicas de detoxicación y programas para prevenir y desalentar las adicciones los resultados no son tan alentadores.

El alcoholismo crónico es un problema complejo que requiere de la colaboración y convicción del paciente afectado de esta enfermedad, de los familiares, educadores y todas las personas cercanas al enfermo para que reciba tratamiento integral, medico, psicológico y se incorpore a una vida productiva.

La Asociación para la Prevención de la Farmacodependencia (ADEFAR), propone que en el núcleo familiar y escolar, desde a temprana edad se le debe fomentar a los niños y jóvenes, alterativas de tipo educativo, científico, deportivo, y de ser posible de tipo económico, con el fin de prevenir, desalentar el alcoholismo y otras farmacodependencias. Cabe resaltar la importancia de que en el núcleo familiar se inculquen valores y se crezca en un ambiente sano, lleno de afecto y armonía.

## **INDICE GENERAL**

**I.- RESUMEN**

**II.- JUSTIFICACIÓN**

**III.- OBJETIVO GENERAL**

**A) NEUROADAPTACIÓN**

**B) TRATAMIENTO**

**IV.- METODO**

**V.- ETANOL**

**VI.- FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA**

**VII.- INTOXICACIÓN AGUDA**

**VIII.- INTOXICACIÓN CRÓNICA**

**IX.- TRATAMIENTO**

**X.- EFECTOS DAÑINOS DEL ETANOL SOBRE EL ORGANISMO.**

**a) SNC**

**b) Aparato Digestivo**

**c) Hígado**

**d) Páncreas**

**e) Aparato Cardiovascular, hipertensión**

**f) Tejido hematopoyetico**

**g) Desequilibrio acido-base**

**h) Aparato genitourinario y Función sexual**

**i) Temperatura corporal**

**j) Músculo estriado**

**k) Diuresis**

**l) Deficiencias vitaminicas**

- XI.- Hepatopatías ORIGINADAS POR EL CONSUMO DE ETANOL**
- XII.- ALCOHOL Y CANCER**
- XIII.- SÍNDROME DE ALCOHOLISMO FETAL**
- XIV.- NEUROADAPTACIÓN; PARTICIPACIÓN DE NEUROTRASMISORES EN LA ADICCIÓN DEL ALCOHOL.**
- XV.- MODELOS DE NEUROADAPTACIÓN EN EL ALCOHOLISMO CRÓNICO Y TRATAMIENTOS.**
- XVI.- ESTADÍSTICAS DEL IMPACTO SOCIAL DEL ALCOHOLISMO.**
- XVII.- ENCUESTA NACIONAL DE ADICCIONES: ALCOHOLISMO.**
- XVIII.- DISCUSIÓN.**
- XIX.- CONCLUSIÓN.**
- XX.- GLOSARIO.**
- XXI.- BIBLIOGRAFÍA.**

## GLOSARIO

***abstinencia***: constelación de síntomas que se dan cuando un individuo deja de consumir una droga de la que se ha hecho dependiente. Entre los más prominentes están los trastornos del sistema nervioso autónomo y la angustia: sensaciones de calor y de frío, piloerección, temperatura corporal elevada, sudoración, temblores, dolores óseos y musculares, insomnio, ansiedad, miedo, pánico y deseo vehemente de la droga.

***abuso de drogas de prescripción***: uso mal intencionado de un medicamento fuera de las indicaciones terapéuticas.

***abuso múltiple***: abuso de dos o más sustancias al mismo tiempo.

***ácido aspártico***: neurotransmisor excitatorio del sistema nervioso.

***ácido gamma-aminobutírico (GABA)***: principal neurotransmisor inhibitorio del sistema nervioso. Cuando se activa produce somnolencia. Es estimulado por las benzodiazepinas y el alcohol.

***ácido glutámico***: principal neurotransmisor excitatorio del sistema nervioso.

***adicción***: enfermedad crónica y recurrente caracterizada por un deseo compulsivo de buscar y utilizar una droga para obtener efectos placenteros. Se caracteriza también por tolerancia progresiva a la droga, y síntomas de abstinencia cuando falta.

**Adicción o dependencia**. Conjunto de fenómenos y cambios del comportamiento, cognoscitivos y fisiológicos, que se desarrollan luego del consumo repetido de una sustancia psicoactiva.

**Adicto o farmacodependiente**. Persona con dependencia de una o más sustancias psicoactivas.

**ADN**: ácido nucleico formado por bases pirimídicas. Codifica la información genética.

***amígdala***: quiere decir *almendra* en latín. Es una estructura localizada en la parte medial del lóbulo temporal cercana al hipocampo, muy importante en la génesis de las emociones.

***antidepresivos inhibidores de la recaptura de serotonina (IRS)***: medicamentos antidepresivos que inhiben la recaptura de serotonina en la porción presináptica, con lo que aumentan la concentración del neurotransmisor en la hendidura sináptica y su efecto sobre el receptor

postsináptico. Hay un gran número de IRS en el mercado actualmente. Tienen pocos efectos anticolinérgicos.

**aprendizaje asociativo:** tipo de aprendizaje en el cual se establece una asociación entre dos estímulos o entre un estímulo y una respuesta; incluye los condicionamientos clásico e instrumental. Contrasta con el aprendizaje no asociativo.

**aprendizaje no asociativo:** aprendizaje en el que la presentación de un estímulo particular conduce a alterar la fuerza o probabilidad de una respuesta en relación con la fuerza y espaciamiento temporal del estímulo. Incluye habituación y sensibilización. Contrasta con aprendizaje asociativo.

**Atención médica.** Conjunto de servicios que se proporcionan al individuo con el fin de proteger, promover y restaurar su salud.

**barbitúrico:** depresor del sistema nervioso central. Los barbitúricos tienen propiedades anticonvulsivas y son adictivos.

**benzodiazepina:** depresor del sistema nervioso central que frecuentemente se utiliza para el manejo de la ansiedad. Las benzodiazepinas estimulan los receptores GABA y son adictivas.

**cíngulo:** región de la corteza cerebral media situada en la parte dorsal del cuerpo calloso, también llamada corteza cingulada. Es importante en las emociones y en el aprendizaje.

**Co-morbilidad.** Presencia de dos o más trastornos en un mismo individuo.

**Comunicación educativa.** Proceso basado en el desarrollo de esquemas novedosos y creativos de comunicación que se sustentan en técnicas de mercadotecnia social, que permiten la producción y difusión en mensajes gráficos y audiovisuales de alto impacto, con el fin de reforzar los conocimientos en salud y promover conductas saludables en la población.

**Consentimiento informado.** Acuerdo por escrito, mediante el cual la o el usuario del servicio, familiar más cercano en vínculo o, en su caso, representante legal, autoriza su participación en la investigación o tratamiento, con pleno conocimiento de los procedimientos y riesgos a los que se someterá, por libre elección y sin coacción alguna.

**Consumo de sustancias psicoactivas.** Rubro genérico que agrupa diversos patrones de uso y abuso de este tipo de sustancias, ya sean medicamentos o tóxicos naturales, químicos o sintéticos.

**Consumo perjudicial.** Uso nocivo o abuso de sustancias psicoactivas. Patrón de consumo que está afectando ya a la salud física (como en los casos de hepatitis



por administración de sustancias psicotrópicas por vía parenteral) o mental (como los episodios de trastornos depresivos secundarios al consumo excesivo de alcohol).

**corteza cerebral:** capa más externa o córtex de los hemisferios cerebrales que se compone de gran número de cuerpos celulares nerviosos y sus ramificaciones.

**cuerpo calloso:** conjunto de axones que conecta los dos hemisferios cerebrales.

**dependencia física:** estado fisiológico adaptativo que se presenta con el uso crónico de una sustancia.

**dependencia psíquica:** condición caracterizada por el deseo vehemente de una droga, cuyos efectos el consumidor siente como necesarios para tener una sensación de bienestar.

**dependencia:** condición en que un individuo requiere una droga para funcionar normalmente. Se manifiesta por avidez, tolerancia y abstinencia. A menudo se hace una distinción entre dependencia física y dependencia psíquica.

**depresión respiratoria:** disminución de la respiración que lleva a una mala oxigenación de los tejidos.

**depresor del sistema nervioso central:** sustancias que deprimen la función del tejido cerebral, entre otras se encuentran los barbitúricos y las benzodiazepinas.

**detoxificación:** proceso a través del cual se retira del organismo la droga en uso y se maneja la abstinencia.

**dopamina:** principal neurotransmisor del sistema nervioso central, implicado en los circuitos de recompensa.

**dopaminérgica:** se refiere a células que usan dopamina como transmisor sináptico.

**Educación para la salud.** Proceso de enseñanza aprendizaje que permite mediante el intercambio y análisis de la información, desarrollar habilidades y cambiar actitudes encaminadas a modificar comportamientos para cuidar la salud individual, familiar y colectiva.

**Encargado.** Persona responsable del establecimiento o del tratamiento de las o los usuarios.

**Establecimiento.** Todo aquel lugar, público, social o privado, cualquiera que sea su denominación, fijo o móvil en el que se presten servicios de prevención,

tratamiento y control a personas con problemas de consumo de sustancias psicoactivas.

**Estilo de vida.** Conjunto de patrones de comportamiento que define e identifica a una persona o un grupo, a través de lo que hace y expresa, y que se genera en la familia, la escuela y otros sitios de convivencia mediante la socialización, proceso diario en el que se interactúa con los padres, las autoridades y la comunidad.

**estimulantes:** drogas que incrementan la actividad cerebral y el estado de alerta.

**Factores protectores.** Rasgos individuales, familiares y elementos socioculturales que eliminan, disminuyen o neutralizan el riesgo de que un individuo inicie o continúe un proceso adictivo.

**Factor de riesgo.** Atributo o exposición de una persona o población, que se asocia a una probabilidad mayor del uso y abuso de sustancias psicoactivas.

**ganglios basales:** grupo de núcleos del cerebro anterior que se encuentran en la profundidad de los hemisferios cerebrales. El neocórtex recibe las aferencias dopaminérgicas de la sustancia nigra.

**Grupo de ayuda mutua.** Agrupación que ofrece servicios gratuitos, integrada por adictos en recuperación, cuyo propósito fundamental es apoyar al adicto con base en la experiencia compartida de los miembros del grupo, para lograr la abstinencia de sustancias psicoactivas.

**Grupo de alto riesgo.** Aquél en el que se ha demostrado, mediante investigaciones y estudios que, por sus características biopsicosociales, tiene mayor probabilidad de uso, abuso o dependencia de sustancias psicoactivas, por ejemplo, niños y adolescentes de y en la calle.

**Intoxicación aguda.** Estado posterior a la administración de una sustancia psicoactiva, que da lugar a perturbaciones de la conciencia, en el proceso cognoscitivo, en la percepción, en la afectividad o en el comportamiento, o en otras funciones y respuestas psicofisiológicas.

**locus coeruleus:** pequeño núcleo del tronco encefálico cuyas neuronas producen noradrenalina y modulan amplias zonas del cerebro anterior.

**neurotransmisor:** sustancia química del botón presináptico que sirve de base a la comunicación entre neuronas. Viaja a través de la hendidura sináptica y reacciona con la membrana postsináptica en la que induce un impulso nervioso.

**norepinefrina:** neurotransmisor presente en algunas áreas del sistema nervioso central. Se libera en los mecanismos de abstinencia y es responsable de las manifestaciones autonómicas durante el mismo (sudoración, taquicardia, temblor, nerviosismo, etcétera).

**núcleo del rafe:** grupo de neuronas en la línea media del tronco del encéfalo que produce serotonina.

**opioides:** drogas derivadas del opio que se prescriben para el tratamiento del dolor. Pueden ser naturales o sintéticas; su mecanismo de acción es el de simular las respuestas de los opioides endógenos. Sustancia altamente adictiva.

**potenciales excitatorios postsinápticos:** potenciales despolarizantes graduados en la neurona postsináptica causados por impulsos presinápticos excitatorios. Pueden sumarse hasta provocar un impulso nervioso o potencial de acción en la célula postsináptica.

**Participación comunitaria.** Proceso de integración y coordinación de los miembros de una comunidad, para intervenir en la identificación y solución de problemas comunes.

**Participación social.** Proceso que permite involucrar a la población, a las autoridades locales, a las instituciones públicas y a los sectores social y privado en la planeación, programación, ejecución y evaluación de los programas y acciones de salud.

**Patrón de consumo o historia de consumo.** Conjunto de factores que determinan una forma particular de uso: tipo de sustancia(s) psicoactiva(s), edad de inicio, frecuencia, cantidad, vía de administración, tiempo de exposición, episodios de consumo e intoxicación, contexto del consumo y problemas asociados.

**Prevención.** Conjunto de acciones dirigidas a evitar o reducir el consumo no médico de sustancias psicoactivas, disminuir situaciones de riesgo y limitar los daños asociados al uso de éstas.

**Promoción de la salud.** Conjunto de acciones que se realizan con el objeto de crear, conservar y mejorar las condiciones deseables de salud para toda la población y propiciar en el individuo las actitudes, valores y conductas adecuadas para motivar su participación en beneficio de la salud individual y colectiva.

**Síndrome de dependencia.** Conjunto de signos y síntomas de orden cognoscitivo, conductual y fisiológico, que evidencian la pérdida de control de la persona sobre el consumo habitual de las sustancias psicoactivas.

**Sustancia psicoactiva, psicotrópica o droga.** Sustancia que altera algunas funciones mentales y a veces físicas, que al ser consumida reiteradamente tiene la posibilidad de dar origen a una adicción. Estos productos incluyen las sustancias estupefacientes y psicotrópicos clasificados en la Ley General de Salud, aquellos de uso médico, los de uso industrial, los derivados de elementos de origen natural, los de diseño, así como el tabaco y las bebidas alcohólicas.

**Trastornos o problemas relacionados con el uso y abuso de sustancias psicoactivas.** Efectos negativos, físicos, psicológicos y sociales estrechamente asociados al consumo agudo o crónico.

**Tratamiento.** Conjunto de acciones que tienen por objeto lograr la abstinencia y, en su caso, la reducción del consumo de las sustancias psicoactivas, minimizar los riesgos y daños que implican el uso o abuso de dichas sustancias, abatir los padecimientos asociados al consumo, e incrementar el grado de bienestar físico, mental y social, tanto del que usa, abusa o depende de estas sustancias, como de su familia.

***tolerancia:*** condición en la que son requeridas dosis progresivamente más elevadas de una droga para producir el mismo efecto.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rosovsky H., Borges. Consumo per cápita de alcohol en México (1979-1994) y sus correcciones con datos de las encuestas poblacionales. Trabajo presentado durante la reunión: Alcoholismo CONADIC, México 1996; y centro de Información en Salud Mental y Adicciones, Instituto Mexicano de Psiquiatría, México. Estimaciones del consumo per cápita en México, 1970-1997.
2. Consultores Internacionales (1998). El beneficio económico: Beber de Tierra Generosa. Libro 2 Ciencia de las Bebidas alcohólicas en México. Fundación de Investigaciones Sociales A. C. (Eds.).
3. Medina Mora, M. E.; Echeverría, L. World Health Organization Global Status Report on Alcohol. 234-249 Ginebra, 1999.
4. Tapia, R., y otros. Segunda Encuesta Nacional de Adicciones. Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud. México 1993. Subsecretaría de Prevención y Control de Enfermedades, Instituto Mexicano de Psiquiatría, Dirección General de Epidemiología, Consejo Nacional contra las Adicciones. Tercera Encuesta Nacional de Adicciones, ENA 1998. México.
5. Medina Mora, M. E.; Tapia, R.; Villatoro, J.; Sepúlveda, J.; Mariño, M. C.; Rascón, M. L. "Patterns of Alcohol Use in Mexican Urban Populations: Results from a National Survey". Reporte presentado en el 17° Simposium Anual de la Epidemiología del Alcohol. Siguna. Suecia, 1991.
6. Zurita B. & Lozano R. 1998 Costo del abuso: The handbook. Beber de la Tierra Generosa Libro 2. Ciencia de las bebidas alcohólicas en México. Fundación de Investigadores Sociales, A: C: (Eds.) Medina - Mora M. E., Echeverría L. 204-217.
7. Consultores Internacionales. "Prospectiva del mercado mexicano de bebidas alcohólicas destiladas al año 2000". Informe preparado para la Fundación de Investigaciones Sociales A. C., México, 1999.
8. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI) Encuesta Nacional de Ingresos y Gastos. México, 1994.
9. ENA, 1998. Nota: La dependencia se midió a través de los indicadores de la cédula internacional de diagnóstico, de la OMS, y la Asociación Psiquiátrica Americana que sigue los criterios del DSM IV y del CIE 10. Se considera que una persona ha desarrollado la dependencia cuando presenta tres o más de los siguientes síntomas: Uso en mayor cantidad o más tiempo de lo que pretendía el sujeto; deseo persistente o esfuerzos infructuosos para suprimir o controlar el consumo; uso de gran parte del tiempo en obtener las sustancias o en recuperarse de sus efectos; intoxicación frecuente o síntomas de abstinencia cuando el sujeto debe desempeñar obligaciones laborales, escolares o domésticas; uso continuado a pesar de estar consciente de tener problemas; tolerancia notable; síntomas de abstinencia o consumo para aliviar la abstinencia.
10. Medina Mora, M: E.; Rojas, E.; Martínez, N.; Fleiz, C.; Mondragón, L.; Leal. El abuso de alcohol en estudiantes, ¿qué podemos hacer padres y maestros? Resultados del estudio: Consumo de sustancias en estudiantes de enseñanza media y media superior. Instituto Mexicano de Psiquiatría, Consejo Nacional contra las Adicciones, Consejo Estatal contra las Adicciones. 1997.

11. Ortiz, A.; Galván J., "Políticas de alcohol: el abuso del alcohol en establecimientos dedicados al consumo". Reporte de la Fase I. Instituto Mexicano de Psiquiatría 1997.
12. Secretaría de Salud. Dirección General de Estadística Informática. Tabulación sobre Defunciones, 1980-1994.
13. Caetano, R.; Medina-mora, M: E: "Acculturation and Drinking Among People of Mexican Descent in Mexico and the United States". *Journal of Studies on Alcohol*, 49, 462-471. 1998.
14. Cherpiter, C.; Pares, A.; Rodes, J.; Rosovsky, H. "Drinking in the Injury Event: A Comparison of Emergency Room Populations in the United States, Mexico and Spain". *International Journal of the Addictions*, 28, 931-943. 1993.
15. Borges, G.; Cherpitel, C.; Medina-Mora, M E.; Mondragón, L.; Casavueva, L. "Alcohol Consumption in ER Patients and the General Population". *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 22: 1986-1991. 1998.
16. Borges, G.; García, G.; Gil A.; Vandale, S. "Casualties in Acapulco: Results of a Study on Alcohol Use and Emergency Room Care". *Drug and Alcohol Dependence*, 36 1-7. 1994. Borges, G & Rosovsky, H.
17. Medina-Mora, M. E.; Ortiz, A.; Carreño, S.; Vélez, A. Evaluación del Programa Modelo para la Prevención de Adicciones en Trabajadores Mexicanos. Instituto Mexicano de Psiquiatría; Consejo Nacional contra las Adicciones, México.
18. Natera, G.; López, J: L: "Agencias del Ministerio Público: Violencia y Consumo de Alcohol en Pachuca, Hgo." Instituto Mexicano de Psiquiatría, Informe Preliminar. 1997.
19. Medina-Mora, M. E.; Tapia, R.; Sepúlveda; Rascón, M: L.; Mariño, M. M. C.; Villatoro, J. "Patrones de consumo de alcohol y los síntomas de dependencia en la población urbana de la República Mexicana". *Anales* 2, Instituto Mexicano de Psiquiatría 133-137, 1991.
20. Rosovsky, H.; García, G.; López J. L.; Narváez, A. "El papel de consumo de alcohol en las urgencias médicas y traumáticas". IV Reunión de Investigación. Instituto Mexicano de Psiquiatría. 226-267 1998.
21. Vega, W.; Kolody, B.; Aguilar Gaxiola, S.; Alderete, E.; Catalano, R.; Caraveo, J. "Lifetime Prevalence of DSM III-R Psychiatric Disorders Among Urban and Rural Mexican Americans in California". *Arch Gen Psychiatry*: Vol 55, 771-778. 1998.
22. Díaz M. J.; Salgado de Snyder, N. "Consumo de alcohol y migración internacional". Tesis para optar por el grado de Maestra en Psicología, UNAM, en proceso.

23. Natera, G.; Mora, J.; Tiburcio M. "Barreras en la búsqueda de apoyo social para las familias con un problema de adicciones". *Salud Mental Número Especial* 114-120. 1999.
24. Merikangas, K. R.; Mehta, R.L.; Molnar, B.E.; Walter, E.E.; Swenden, J.D.; Aguilar-Gaxiola, S.A.; Bijil, R.; Borges, G.; Caraveo-Anduaga, J.J.; De wit, D.J.; Kolody, B.; Vega, W.A.; Wittchen, H. & Kessler, R.C. "Comorbidity of Substance Use Disorders with Mood and Anxiety Disorders: Results of the International Consortium of Psychiatric". *Epidemiology Addictive Behaviors*. 23: 893-907. 1998.
25. Secretaría de Salud. Dirección General de estadística Informática. Tabulación sobre defunciones 1970 y 1998.
26. Edwards, G.; Anderson, P.; Babor, T.F.; Casswell, S. et al. *Alcohol Policy and the Public Good*. Oxford University Press, 1994.
27. A Guide to Planning Alcoholism Treatment Programs. U. S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism.
28. Robert Desjarlais, Leon Eisenberg, Byron Good, Arthur Kleinman. *Salud Mental en el mundo. Problemas y prioridades en poblaciones de bajos ingresos*. Programa Ampliado de Libros de Texto (PALTEX). Organización Panamericana de la Salud.
29. Banco Nacional de Información en Alcohol y Drogas. (National Clearinghouse for Alcohol and Drug Information [NCADI]). Publicación de NIH No. 97-4153 Impreso 1999, Revisado Octubre 2001
30. Tratamientos psicológicos eficaces para la drogadicción: nicotina, alcohol, cocaína y heroína. Roberto Secades Villa y José Ramón Fernández Hermida. Universidad de Oviedo. *Psicothema* 2001. Vol. 13, nº 3, pp. 365-380.
31. NUEVAS ESTRATEGIAS FARMACOLÓGICAS EN EL TRATAMIENTO DE LAS ADICCIONES. GUIDO BELSASSO, BRUNO ESTAÑOL, HUMBERTO JUÁREZ .2002 PP 55-81.

#### ARTICULOS DE OXFORD JOURNALS PRESS

32. Anton, R.F. et al. (1999) *Am J Psychiatry* 156(11): 1758-1764 Boyle, A.E. et al. (1998) *Alcohol ClinExp Res* 22(2): 359-366 Croop, R.S. et al. (1997) *Arch Gen Psychiatry* 54(12): 1130-1135
33. Fils-Aime, M.L. et al. (1996) *Arch Gen Psychiatry* 53(3): 211-216
34. Gianoulakis, C. et al. (1996) *Arch Gen Psychiatry* 53(3): 250-257
35. Gianoulakis, C. (1998) *Alcohol Health Res World* 22: 202-210
36. Gorelick, D.A. & Paredes (1992) *Alcohol Clin Exp Res* 16(2): 261-265 Herz, A. (1997)
37. *Psychopharmacology* 129(2): 99-111 Johnson, B.A. & Cowen, P.J. (1993)
38. *Drug Development Research* 30:153-169

39. Johnson BA et al. (1993) *Psychopharmacology* 112: 142-144
40. Johnson, B.A. et al. (1996) *Psychopharmacology* 128(2): 206-215
41. Johnson, B.A. & Ait-Daoud, N. (2000) *Psychopharmacology* 56(8):719-724
42. Johnson, B.A. et al. (2000) *Alcohol Clin Exp Res* 24(5): 737-742 King, A.C. et al. (1997)
43. *Psychopharmacology* 129(1): 15-22 Kranzler, H.R. (1995) *Am J*
44. *Psychiatry* 152(3): 391-397 Kranzler, H.R. et al. (1996) *Alcohol Clin Exp Res* 20(9): 1534-1541
45. Kranzler, H.R. et al. (2000) *Neuropsychopharmacology* 22(5):493-503
46. Anton, R., "What is craving? Models and implications for treatment", *Alcohol Research & Health*, 23(3):165-173, 1999.
47. Besson, J., "New drugs in the treatment of alcoholism", *Schweiz Med Wochenschr*, 127(38):1574, 1997.
48. Chick, J., *Alcohol Alcohol*, 30(6):785-787, 1995.
49. Flannery, B. A., Roberts, A. J., Cooney, N., Swift, R. M., Anton, R. F., Rohsenow, D. J., "The role of craving in alcohol use, dependence, and treatment", *Alcohol Clin Exp Res*, 25(2):299-308, 2001.
50. Garbutt, J. C., West, S. L., Carey, T. S., Lohr, K. N., Crews, F. T., Katsura, M. *et al.*, "Recent research on alcohol tolerance and dependence", *Alcohol Clin Exp Res*, 25(5):189S, 196S, 2001.
51. Swift, R. M., "Medications and alcohol craving", *Alcohol Research & Health*, 23(3):207-214, 1999.
52. Tempesta, E., Janiri, L., Bignamini, A., Chabac, S., Potgieter, A., "Acamprosate and relapse prevention in the treatment of alcohol dependence: a placebo-controlled study", *Alcohol Alcohol*, 35(2):202-9, 2000.
53. Wildemi, Wagstaff, A. J., Acamprosate, "A review of its pharmacology and clinical potential in the management of alcohol dependence after detoxification", *Drugs*, 53 (6):1038-53, 1997.
54. Volpicelli, J.R. et al. (1992) *Arch Gen Psychiatry* 49(11): 876-880 Volpicelli, J.R. et al. (1997) *Arch Gen Psychiatry* 54(8): 737-742 Wiesbeck, G.A. et al. (1999) *Alcohol Clin Exp Res* 23(2): 230-235 Whitworth, A.B. et al. (1996) *Lancet* 347: 1438-1142
55. PONCE, G.\*, JIMÉNEZ-ARRIERO, M.Á.\* y RUBIO, G. *Tratamiento farmacológico de la dependencia alcohólica*. Unidad de conductas adictivas. Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.. Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario La Paz. Madrid.
56. Spanagel R, Zieglgänsberger W. Anti-craving compounds for ethanol: new pharmacological tools to study addictive processes. *Trends in Pharmacological Science* 1997;18.



57. Johnson BA, Jasinski DR, Galloway GP, Kranzler H, Weinreib R, Anton RF, et al. Advances in development of medications for alcoholism treatment. *Psychopharmacology* 1998;139:20-33.
58. Swift RM. Drug therapy for alcohol dependence. *New England Journal of Medicine* 1999;340:1482-90.
59. Johnson BA, Ait-Daoud N. Neuropharmacological treatments for alcoholism: scientific basis and clinical findings. *Psychopharmacology* 2000;149:327-44.
60. San L, Arranz B, Dueñas RM. Tratamiento farmacológico del alcoholismo. *Trastornos Adictivos* 2000;1:41-55.
61. Fuller RK, Branche L, Brightwell DR, Derman RM, Emrick CD, Iber FL, et al. Disulfiram treatment of alcoholism. A Veteran's Administration Cooperative Study. *JAMA* 1986;256:1449-55.
62. Srisurapanot M, Jarusuraisin N. Opioid antagonists for alcohol dependence (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2002. Oxford: Update Software.
63. Ponce G, Jiménez-Arriero MA, Rubio G. Tratamientos farmacológicos de los problemas relacionados con el alcohol. En: *Guía Práctica de intervención en el Alcoholismo*. Rubio G, Santo-Domingo J (eds). Madrid: INO, 2000, pp. 269-90.
64. O'Malley SS, Jaffe AJ, Chang G, Schottenfeld RS, Meyer RE, Rounsaville B. Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence. *Archives of General Psychiatry* 1992;49:881-7.
65. Volpicelli JR, Alterman AI, Hayashida M, O'Brien CP. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Archives of General Psychiatry* 1998;49:876-80.
66. Swift, R.M. Effect of naltrexone on human alcohol consumption. *Journal of Clinical Psychiatry* 1995;56 (supl. 7):24-9.
67. Volpicelli JR, Watson NT, King AC, Sherman CE, O'Brien CP. Effect of naltrexone on alcohol «high» in alcoholics. *American Journal of Psychiatry* 1995;152:613-5.
68. O'Brien CP, Volpicelli LA, Volpicelli JR. Naltrexone in the treatment of alcoholism: A clinical review. *Alcohol* 1996;3:35-9.
69. O'Malley SS, Jaffe AJ, Rode S, Rounsaville BJ. Experience of a «slip» among alcoholics treated with naltrexone or placebo. *American Journal of Psychiatry* 1996;153:281-3.

70. Jimenez-Arriero MA, Ponce G, Huidobro A, Rubio G, Archer T, Palomo T. Clinical evidence of naltrexone efficacy as adjunct to the treatment of alcohol dependence. En: Palomo T, Beninger RJ, Archer T (eds): Interactive Monoaminergic Disorders. Madrid: Ed Síntesis, 1998, pp. 275-90.
71. Rubio G, Ponce G, Jiménez-Arriero MA, Santo-domingo J. Significación de la pérdida de control en la dependencia alcohólica. En: Palomo T, Beninger R, Jiménez-Arriero M, Archer T: Trastornos Adictivos. Madrid: Ed Síntesis. 2001,133-56.
72. San L, Arranz B. El acamprosato para el tratamiento del alcoholismo. *Psiquiatría Biológica* 1999;6:28-35.
73. Zieglgänsberger W, Hauser C, Wetzel. Actions of acamprosate on neurons on the central nervous system. En: Soyka M (ed.). *Acamprosate in relapse prevention of alcoholism*. Berlin; Springer, 1996:65-70.
74. Besson J, Aeby F, Kasas A, Lehert P, Potgieter A. Combined efficacy of acamprosate and disulfiram in the treatment of alcoholism: a controlled study. *Alcoholism Clinical and Experimental Research* 1998.
75. Rubio G, Jiménez-Arriero MA, Ponce G, Palomo T. Naltrexone versus acamprosate: 1-year follow-up study. *Alcohol and Alcoholism* 2001;36.
76. Peters DH, Faulds D. Tiapride: a review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of alcohol dependence syndrome. *Drugs* 1994;47:1010-32.
77. Shaw GK, Waller S, Majumdar SK, Alberts JL, Latham CJ, Dunn G. Tiapride in the prevention of relapse in recently detoxified alcoholics. *British Journal of Psychiatry*, 1994;165:515-23.
78. Arranz B, San L. Función serotoninérgica en la dependencia de alcohol: de la experimentación básica a la clínica. En: Meana JJ, Pantoja L (eds). *Nuevas interpretaciones y nuevos abordajes del alcoholismo*. Bilbao: Universidad de Deusto, 2000.
79. Naranjo CA, Bremner KE. Serotonin-altering medications and desire, consumption and effects of alcohol-treatment implications. *EXS* 1994.
80. Naranjo CA, Sellers EM, Lawrin MO. Modulation of ethanol intake by serotonin uptake inhibitors. *Journal of Clinical Psychiatry* 1996.
81. Tollefson GD. Serotonin and alcohol: interrelationships. *Psychopathology* 1989;22:37-48.
82. Gorelick DA, Paredes A. Effect of fluoxetine on alcohol consumption in male alcoholics. *Alcoholism Clinical and Experimental Research* 1992;16:261-5.

83. Tiihonen J, Ryynanen OP, Kauhanen J, Hakola HPA, Salaspuro M. Citalopram in the treatment of alcoholism: a double-blind placebo-controlled Study. *Pharmacopsychiatry* 1996;29.
84. Klygis, L. M., The role of ethanol in esophageal carcinoma. Ed. *Alcohol and Cancer*. Boca Raton, FL. CRC Press, 1992.
85. Franceschi, S., LaVecchia, C. Etanol and risk of cancer of the oral cavity, pharynx, and esophagus. Ed. *Alcohol and Cancer*. Boca Raton. FL. CRC Press 1992. pp 151-165.
86. Talamini, R., Franceschi, Barra, S., The role of Alcohol in oral and pharyngeal cancer in non-smokers, and of tobacco in non-drinkers. *International Journal of Cancer* 46, 1994.
87. Mufti, S.I.; Yirmiya R., Alcohol and cancers of the esophagus and liver: Alcohol, Immunity and Cancer. Boca Raton, FL. CRC Press, 1994., pp 159,182,187
88. Friendenreich, C.M., Miller, Howie.; A cohort study of alcohol consumption and risk of breast cancer. *American Journal of Epidemiology*.1993
89. Longnecker, M.P., Alcohol consumption in relation to risk of cancer of the breast and large bowel. *Alcohol Health and Research World* 16. 1996.
90. Nasca, P:C., Metzger, B.B. An epidemiological case-control study of breast cancer and alcohol consumption. *International Journal of Epidemiology* 19. 1996.
91. Willett, W.C; Stampfer, M.J. Moderate alcohol consumption and the risk of breast cancer. *New England Journal of medicine* 316. 1997.
92. PATOLOGÍA HEPÁTICA Cuaderno Informativo Dra. Romero Karen
93. Escuela de Medicina "Luis Razetti" Cátedra de Anatomía Patológica
94. Universidad Central de Venezuela
95. SITIOS DE LA RED
96. [www.CONADIC.gob.mx](http://www.CONADIC.gob.mx)
97. [www.SSA.gob.mx](http://www.SSA.gob.mx)
98. [www.OPS.com](http://www.OPS.com).
99. [www.WHO.com](http://www.WHO.com)
100. [www.NIAAA.com](http://www.NIAAA.com)
101. [www.ACS.com](http://www.ACS.com)

102. McCaul ME, Wand GS, Eissenberg T, Rohde CA, Cheskin LJ. *La naltrexona altera la respuesta subjetiva y psicomotora del alcohol en sujetos bebedores neuropsychopharmacology 2000; 22:480-92.*
103. Anton R, Moak D, Latham P, Waid LR, Malcolm RJ, Dias JK, Roberts JS. *J Clin*
104. *Resultados postratamiento de la Combinación naltrexona con terapia cognitivo-conductual en el tratamiento del alcoholismo. Psychopharmacol 2001; 21: 72-77.*
105. **Köhnke D. Michael, Batra Anil, Kolb Werner, Gaertner Ines** *ASSOCIATION OF THE DOPAMINE TRANSPORTER GENE WITH ALCOHOLISM.* University Hospital of Psychiatry and Psychotherapy, Tübingen University Hospital, Tübingen, Germany and Wilhelmsheim Hospital, Oppenweiler, Germany
106. **Larson Anna, Edström Lena, Söderpalm Bo.** *VOLUNTARY ETHANOL INTAKE INCREASES EXTRACELLULAR ACETYLCHOLINE LEVELS IN THE VENTRAL TEGMENTAL AREA IN THE RAT* Institute of Physiology and Pharmacology, Department of Pharmacology, The Sahlgrenska Academy, Göteborg University, <sup>1</sup> Institute of Clinical Neuroscience, Section of Psychiatry, Göteborg University, Sweden
107. **Avinash De Sousa, Alan De Sousa** *AN OPEN RANDOMIZED STUDY COMPARING DISULFIRAM AND ACAMPROSATE IN THE TREATMENT OF ALCOHOL DEPENDENCE* Get Well Clinic And Nursing Home, Off Linking Road, Bandra, Mumbai, the Sahlgrenska Academy,
108. LIBROS
109. Klasee D. CURTIS. *MANUAL DE TOXICOLOGIA.* Ed Mc Graw Hill; 5ta edición, pag. 365-366, 437, 439.
110. Lauwery R. Robert. *Toxicología Industrial e Intoxicaciones Profesionales.* Ed. Masson; 1998, pag. 303.
111. Flórez Jesús, Mediavilla África. *Farmacología Humana.* Ed. Masson; 3ra edición; 2001, pag. 108, 117, 169, 566-570, 574-578, 900.
112. Dreisbach H. Robert. *Manual de Toxicología Clínica.* Editorial Manual Moderno; 9na edición, pag 157-161.
113. Montoya Cabrera Miguel Ángel. *Toxicología Clínica.* Mendez Editores; 3ra edición, 2002, pag. 75, 215-224
114. Eastwood, G.L., y Avunduk, C. *Manual of Gastroenterology: Diagnosis and Therapy (Manual de gastroenterología: diagnóstico y terapia),* 2da. Ed. Nueva York: Little, Brown and Company, 1996.

115. Wyndgaarden B. James. Tratado de Medicina Interna. Vol I. Editorial Interamericana-Mc Graw Hill. 19na edición, cap 14 pag. 48-52
116. Domarus Von A. Medicina Interna Vol I; capítulo Hepatopatías Alcohólicas. Ed. Harcourt, 13ra edición. Madrid. 1997, pag. 344-348.
117. Rozman C. Medicina Interna Vol II; Editorial Harcourt, Barcelona. 2000; Cap 213, pag. 1809-1811.
118. Kelly William. Textbook of Internal Medicine (Medicina Interna Vol 2). Editorial Medica Panamericana; Argentina, 1996. Cap. 482: Alcoholismo y Manifestaciones Neurológicas. Pag. 2636-2640
119. Dr. Jinich, Horacio. Tratado de Medicina Interna vol. II. Academia Nacional de Medicina. Ed. Manual Moderno. 1992, pag. 804-807.
120. Miller, W.R., y Heather, N. A wealth of alternatives: Effective treatments for alcohol problems (Una riqueza de alternativas; tratamientos efectivos para los problemas de alcohol), 2da ed. Nueva York: Plenum Press, 1998. págs. 203-216.
121. Harrison. Principios de Medicina Interna vol. II; Editorial Mc Graw Hill; 14va edición. Pag. 2850-2856.
122. Goodman Gilman, Alfred., Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica vol I y II; Editorial Mc Graw Hill; 2003; 10ma edición, pp. 277-281, 302-318, 437-452, 629-634.
- 123. BOLETINES DE LA OMS, OEA Y OPS.**
124. Allsop, S.; Saunders, B.; Phillips, M.; y Carr, A. A trial of relapse prevention with severely dependent male problem drinkers. (Un experimento sobre la prevención de recaída en hombres bebedores problemáticos, severamente dependientes) *Addiction* 92:61-73, 1997.
125. Anderson, P., y Scott, E. The effect of general practitioners' advice to heavy drinking men. (El efecto de la consejería de los especialistas médicos generales en los hombres que beben en exceso) *British Journal of Addiction* 87:891-900, 1992.
126. Annis, H.M. y Davis, CS. Self-efficacy and the prevention of alcoholic relapse: Initial findings from a treatment trial. (La autoeficacia y la prevención de la recaída alcohólica) En: Baker, T., y Cannon D., eds. *Assessment and Treatment of Addictive Disorders (Avalúo y tratamiento de trastornos adictivos)*. Nueva York: Praeger, 1998. pp.88-112.
127. Babor, T.F., y Grant M., eds. Project on Identification and Management of Alcohol Related Problems. Report on Phase II: A Randomized Clinical Trial of Brief Interventions in Primary Health Care. (Proyecto de identificación y manejo de problemas relacionados con el alcohol. Informe de la II fase: un experimento clínico al azar sobre las intervenciones breves en el cuidado de salud primario). Ginebra, Suiza: Organización Mundial de la Salud, 1995.

128. Brown, J.M., y Miller, W.R. Impact of motivational interviewing on participation in residential alcoholism treatment (Impacto de la entrevista motivacional en el tratamiento de alcoholismo con reclusión). *Psychology of Addictive Behaviors* 7:211-218, 1997.
129. Brown, S.A.; Christiansen, B.A.; y Goldman, M.S. The Alcohol Expectancy Questionnaire: An instrument for the assessment of adolescent and adult alcohol expectancies (El Cuestionario de Expectativa sobre el Alcohol: un instrumento para el avalúo de las expectativas del alcohol para los adolescentes y adultos) *Journal of Studies on Alcohol* 48:483-491, 1987.
130. Chafetz, M.E.; Blane, H.T.; Abram, H.S.; Clark, E.; Golner, J.; Hastie, E.L.; y McCourt, W.F. Establishing treatment relations with alcoholics: A supplementary report (Estableciendo relaciones con alcohólicos: un informe suplementario) *Journal of Nervous and Mental Disease* 134:395-409, 1992.
131. Hunt, G.M., y Azrin, N.H. A community-reinforcement approach to alcoholism (Un acercamiento de refuerzo comunitario al alcoholismo). *Behavioral Research and Therapy* 11(1):91-104, 1993.
132. Samet, J.H., y O'Connor, P.G. Alcohol abusers in primary care: Readiness to change behavior (Personas que abusan del alcohol en el cuidado primario: preparación para cambiar el comportamiento). *American Journal of Medicine* 105:302-306, 1998.
133. Watson, A.L., y Sher, K.J. Resolution of alcohol problems without treatment: methodological issues and future directions of natural recovery research (Solución de los problemas de alcohol sin tratamiento: aspectos metodológicos y direcciones futuras de la investigación de la recuperación natural). *Clinical Psychology: Science and Practice* 5:1-18, 1998.

#### **134. BOLETINES NIAAA**

135. Alcohólicos Anónimos. Alcoholics Anonymous: The Story of How Many Thousands of Men and Women Have Recovered From Alcoholism (Alcohólicos Anónimos: La historia de cómo muchos miles de hombres y mujeres se han recuperado del alcoholismo) 9na ed. Nueva York: Servicios Mundiales de Alcohólicos Anónimos, 1998.
136. Allen, J.P., y Columbus, M., eds. Assessing Alcohol Problems: A Guide for Clinicians and Researchers. (Avalúando problemas de alcohol: Una guía para los clínicos e investigadores) Bethesda, MD: Instituto Nacional de Abuso de Alcohol y Alcoholismo, 2000.
137. Annis, H.M. y Davis, CS. Relapse prevention (Prevención de recaída). *Alcohol Health and Research World* 15:204-212, 1998.
138. Asociación Americana de Psiquiatría. Practice guidelines for the treatment of substance use disorders: Alcohol, cocaine, opioids. (Guías prácticas para el tratamiento de trastornos por uso de sustancias: alcohol, cocaína, derivados de opio). *American Journal of Psychiatry* 152(11 Suppl.):1-59, 1998.
139. Azrin, N.H.; Sisson, R.W.; Meyers, R.J.; y Godley, M.D. Alcoholism treatment by disulfiram and community reinforcement therapy. (Tratamiento de alcoholismo mediante disulfiram y tratamiento de refuerzo comunitario). *Journal of Therapy and Experimental Psychiatry* 13(2):105-112, 1982.
140. Baer, J.S.; Marlatt, G.A.; Kivlahan, D.R.; Fromme, K.; Larimer, M.E.; y Williams, E. Experimental test of three methods of alcohol risk reduction with young adults (Prueba experimental de tres métodos para reducir el riesgo de alcohol para jóvenes adultos). *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 60(6):974-979, 1992.
141. Chapman, P.L.H., y Hugues, I. An evaluation of three treatment programmes for alcoholism: An experimental study with 6-and 18-month follow-up (Una evaluación de tres programas de tratamiento para alcoholismo: un estudio experimental con seguimiento a los 6 y 18 meses) *British Journal of Addiction* 83:67-81, 1999.

142. Cunningham, J.A.; Sobell, M.B.; Sobell, L.C; Gavin, D.R.; y Annis, H.M. Heavy drinking and negative affective situations in a general population and a treatment sample: Alternative explanations (Consumo de bebida excesivo y situaciones negativas afectivas en una población general y una muestra de tratamiento: explicaciones alternativas). *Psychology of Addictive Behaviors* 9:123-127, 1995.
143. DiClemente, C.C.; Carbonari, J.P.; Montgomery, R.P.G.; y Hugues, S.O. The Alcohol Abstinence Self-Efficacy Scale (Escala sobre la Autoeficacia en la Abstinencia del Alcohol). *Journal of Studies on Alcohol* 55(2):141-148, 1994.
144. Edwards, G.; Orford, J.; Egert, S.; Guthrie, S.; Hawken, A.; Hensman, C.; Mitcheson, M.; Oppenheimer, E.; y Taylor, C. Alcoholism: A controlled trial of "treatment" and "advice" (Alcoholismo: un experimento controlado sobre el "tratamiento" y "consejería"). *Journal of Studies on Alcohol* 38:1004-1031, 1997.
145. *Handbook of Alcoholism Treatment Approaches: Effective Alternatives (Manual de acercamientos al tratamiento del alcoholismo: alternativas efectivas)*, 2da ed. Boston: Allyn & Bacon, 1995a. págs. 12-44.
146. Longabaugh, R.; Beattie, M.; Noel, N.; Stout, R.; y Malloy, P. The effect of social investment on treatment outcome (El efecto de la inversión social en el resultado del tratamiento). *Journal of Studies on Alcohol* 54(4):465-478, 1993.
147. Parker, M.W.; Winstead, D.K.; y Willi, F.J. Patient autonomy in alcohol rehabilitation: I. Literature review. *International Journal of the Addictions* 14:1015-1022, 1979.
148. REVISTAS
149. M.C., NARRO-ROBLES JOSE, M.C., GUTIERREZ-AVILA, J. HECTOR. M.C., LOPEZ-CERVANTES MALAQUIAS, ROSOVSKY M. HAYDEE. SALUD PUBLICA DE MEXICO JULIO-AGOSTO DE 1999, VOL.74, No.6. TITULO: **LA MORTALIDAD POR CIRROSIS HEPATICA EN MEXICO I. CARACTERISTICAS EPIDEMIOLOGICAS RELEVANTES.**