



EFFECTOS NEUROPSICOLÓGICOS, NEUROFUNCIONALES Y DE VARIABLES GENÉTICAS DEL ABUSO DE LA MARIHUANA, EL ALCOHOL Y DE LA COCAINA.

Factores de Riesgo para alcoholismo

Dra. Gabriela Gutiérrez Reyes

HIPAM, Departamento de Medicina Experimental,
Facultad de Medicina, UNAM.
Hospital General de México

Alcoholismo

El **alcoholismo** es una enfermedad que consiste en sentir una fuerte necesidad de ingerir alcohol, habiendo dependencia física, manifestada por síntomas de abstinencia cuando no es posible su ingesta. El alcohólico no tiene control sobre los límites de su consumo y suele ir elevando a lo largo del tiempo su grado de tolerancia al alcohol.

Es el resultado de una interacción compleja de un gran número de variables genéticas, biológicas, inmunológicas, psicológicas, socioculturales y ambientales, sin embargo no se ha aclarado totalmente su patogenia

Problema de Salud

José Ángel Córdova en 2008 declaró: “El consumo de alcohol es la principal causa de los accidentes automovilísticos de México y es 70% de las muertes que ocurren en las carreteras”

Por este motivo se deben incrementar **los programas de prevención** para evitar que 51,8 millones que hoy son bebedores de bajo riesgo o abstemios lleguen a abusar de esta sustancia.

Los accidentes automovilísticos ocupan el 1° lugar en las causas de muerte entre jóvenes de 15 a 30 años y el 3° entre personas de 30 a 45 años.

Casi 1 de 4 decesos de jóvenes 15 a 24 años es provocado por la acción de conductores ebrios. El uso de alcohol entre adolescentes sigue aumentando, al igual que las muertes por accidentes de automóvil entre los jóvenes.

En México existen cerca de dos millones y medio de personas que presentan problemas de alcoholismo, el 2.5% de la población del país.

Consumo de Alcohol

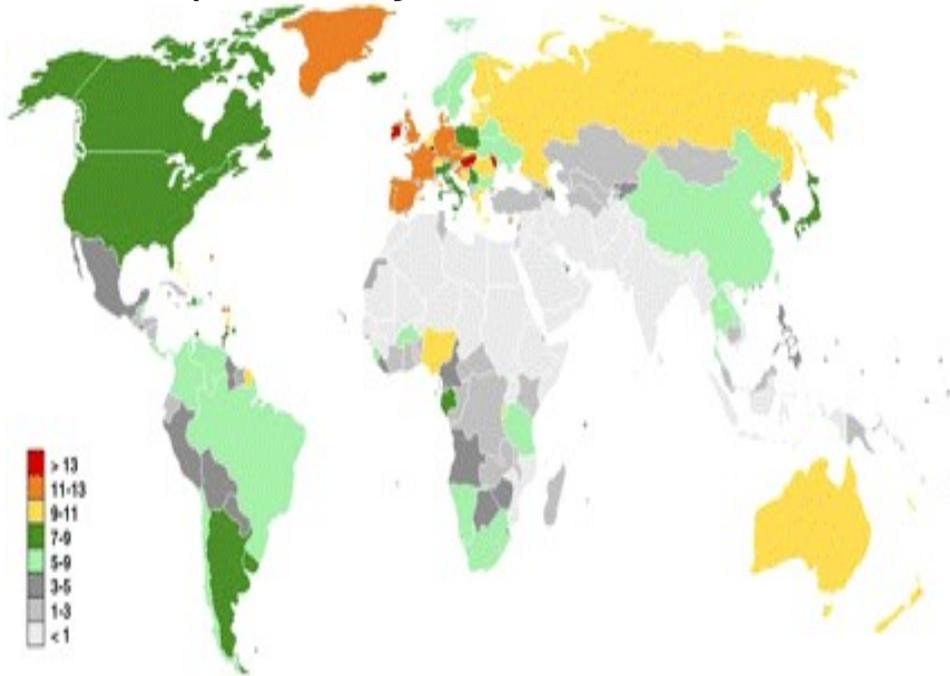
El consumo de alcohol es una parte integral de la vida diaria en muchas sociedades. Los beneficios asociados con la producción, venta y uso de bebidas alcohólicas tienen un enorme costo.

El café, el té y las bebidas alcohólicas son las más importantes comodidades a nivel mundial. El alcohol puede producir estados de ánimo positivos y tiene efectos de relajación.

La OMS en 2002 reportó los principales 10 factores de riesgo, el alcohol es uno de los 3 factores de riesgo más importantes, siendo responsable de aproximadamente 9% en reducción de años de vida saludable

Consumo de Alcohol y Mortalidad

La ingesta de alcohol *per capita* es alta en algunos países europeos (10 litro de etanol puro al año) en comparación con Norte América donde en la última década el promedio fue 8.5 litros por año y México consume de 3-5 litros por año.



consumo de alcohol *per capita* en litros de etanol puro

Principales Causas de Mortalidad por sexo en México, 2005

	Hombres	273,126	Mujeres	221,968
1	Diabetes mellitus	60.3	Diabetes mellitus	68.8
2	Cardiopatía Isquémica	58.2	Cardiopatía Isquémica	44.7
3	Cirrosis y otras enf hígado	40.7	Enfermedad cerebrovascular	27.5
4	Enf. cerebrovascular	25.2	Enf. Pulmonar Obst. Crónica	17.2
5	Enf. Pulmonar Obst. Crónica	21.8	Cardiopatía Hipertensiva	14.3
6	Homicidios	16.8	Infecciones respiratorias agudas bajas	13.4
7	Acc. de vehículo de motor (transito)	16.5	Cirrosis y otras enf hígado	12.7
8	Infecciones respiratorias agudas bajas	15.4	Nefritis y nefrosis	10.0
9	Nefritis y nefrosis	12.0	Desnutrición calórico proteica	8.2
10	Asfixia y trauma al nacimiento	10.9	Cáncer del cuello del útero	8.1
11	Cardiopatía Hipertensiva	10.4	Cáncer de Mama	8.0
12	Cáncer de tráquea, bronquios y pulmón	9.4	Asfixia y trauma al nacimiento	8.0
13	Cáncer de la próstata	9.4	Cáncer del hígado	4.8
14	Desnutrición calórico proteica	8.1	Cáncer del estómago	4.8
15	Peatón lesionado por vehic. de motor	7.8	Acc. de vehículo de motor (transito)	4.5

Fuentes: INEGI, SSA 2005; CONAPO, 2002

Tasa por 100,000 hab

Patrón de Consumo de Alcohol

Para Estados Unidos se ha reportado que el 10% de la población consume el 70% del alcohol y los hombres beben el 76% de todo el alcohol consumido.

Una bebida=360 ml de cerveza, 150 ml de vino o 45 ml de destilado, estos contienen 12.5 gramos de etanol.

Se considera consumo **moderado**: >2 y hasta 4 bebidas/día-hombres; >1 y hasta 3 bebidas/día en mujeres.

La **borrachera** es el consumo de ≥ 5 bebidas (hombre) o ≥ 4 bebidas (mujer) en 2 hrs.

La borrachera al menos una vez a la semana es un marcador temprano de abuso de alcohol.

Se ha estimado que el 28% de la población adulta exhibe un patrón de alto riesgo, como la borrachera.

Beber mucho y por un largo período de tiempo resulta en EHA se acompaña de hígado graso, esto a hepatitis, fibrosis, cirrosis y puede progresar a cáncer

Consumo de Alcohol

ENSanut 2006

Adolescentes de 16 -19 años es evidente el consumo al menos 1 vez/semana, el 21% hombres >5 copas de alcohol en una ocasión.

En hombres de 20-29 años, el 60% consume bebidas alcohólicas al menos 1 vez/mes, >5 copas, mujeres solo el 20% refieren el mismo consumo.

Estudios para conocer como afecta el consumo en episodios agudos (borrachera) en adolescentes, los resultados indican consecuencias negativas, el cerebro del adolescente muestra mayor sensibilidad al daño cerebral inducido y desajuste cognitivo que el cerebro de los adultos.

El consumo de alcohol en la adolescencia ocasiona mayor riesgo a desarrollar adicción en la etapa adulta

Alcoholismo

Todos los órganos son dañados por el consumo excesivo de alcohol: el hígado, el páncreas y el cerebro. Los principales factores que influyen en el desarrollo de daño hepático por alcohol son:

- **Factores Genéticos: polimorfismos ADH, ALDH, CYP2E1, citocinas.**
- **Malnutrición: deficiencias calóricas - proteicas**
- **Efectos tóxicos en la membrana celular: alteración de la fluidez de la membrana y transporte de proteínas.**
- **Estado hipermetabólico del hepatocito.**
- **Generación de radicales libres, daño por estrés oxidativo y citocinas proinflamatorias**
- **Esteatosis.**
- **Formación de acetaldehído y aductos**

Objetivo General

Estudiar en el joven universitario que consume alcohol, factores de riesgo para desarrollo de alcoholismo como variaciones genéticas, inmunológicas y ambientales.

Además algunos mediadores celulares que contribuyen al desarrollo de enfermedad hepática por alcohol

Materiales y Métodos

■ Criterios de inclusión:

- **Estudiantes universitarios con consumo riesgoso de alcohol. Edad de entre 19 y 25 años. Para la muestra control: estudiantes universitarios con consumo no riesgoso, mismo rango de edad.**
- **Ausencia de enfermedades sistémicas, de alteraciones neurológicas, consumo de drogas o medicamentos.**
- **Consentimiento informado por escrito.**

■ Criterios de exclusión:

Presentar alguna alteración neurológica, psiquiátrica, antecedentes de traumatismos craneoencefálicos con pérdida de la conciencia o estudiantes que se nieguen a participar en el estudio.

Materiales y Métodos

AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test).

consumidores (CONSUMO) si el AUDIT \geq 8

controles (CONTROL) si el AUDIT $<$ 8.

disminuir el consumo puntaje 8-15

tratamiento breve: 16-19

dependencia: 20-33.

Escala multidimensional Craving de alcohol (deseo intenso de beber y desinhibición conductual)

ausente: $<$ 13 puntos

leve: 13-22 puntos

moderado: 23-40 puntos

Se indagó la cantidad, el tiempo y el tipo de alcohol consumido y a partir del mismo se produjo un dato de consumo de alcohol en gramos por día.

Metodología



303 jóvenes

AUDIT

166 jóvenes
consumo no
riesgoso

98 jóvenes
consumo
riesgoso

157 jóvenes
consumo no
riesgoso

AUDIT , Craving

93 jóvenes
consumo riesgoso

Sangre
20ml

(264)

- BH y PFH
- Extracción de ADN

Somatometría

(250)

- IMC
- Talla
- Peso

Calidad de
vida y SII

(177)

- SF-36
- Salud Física
- Salud Mental

ROMA II
(108)

Polimorfismos

• ADH (264)

- ALDH
- CYP2E1
- 5HT2A
- TGF- β

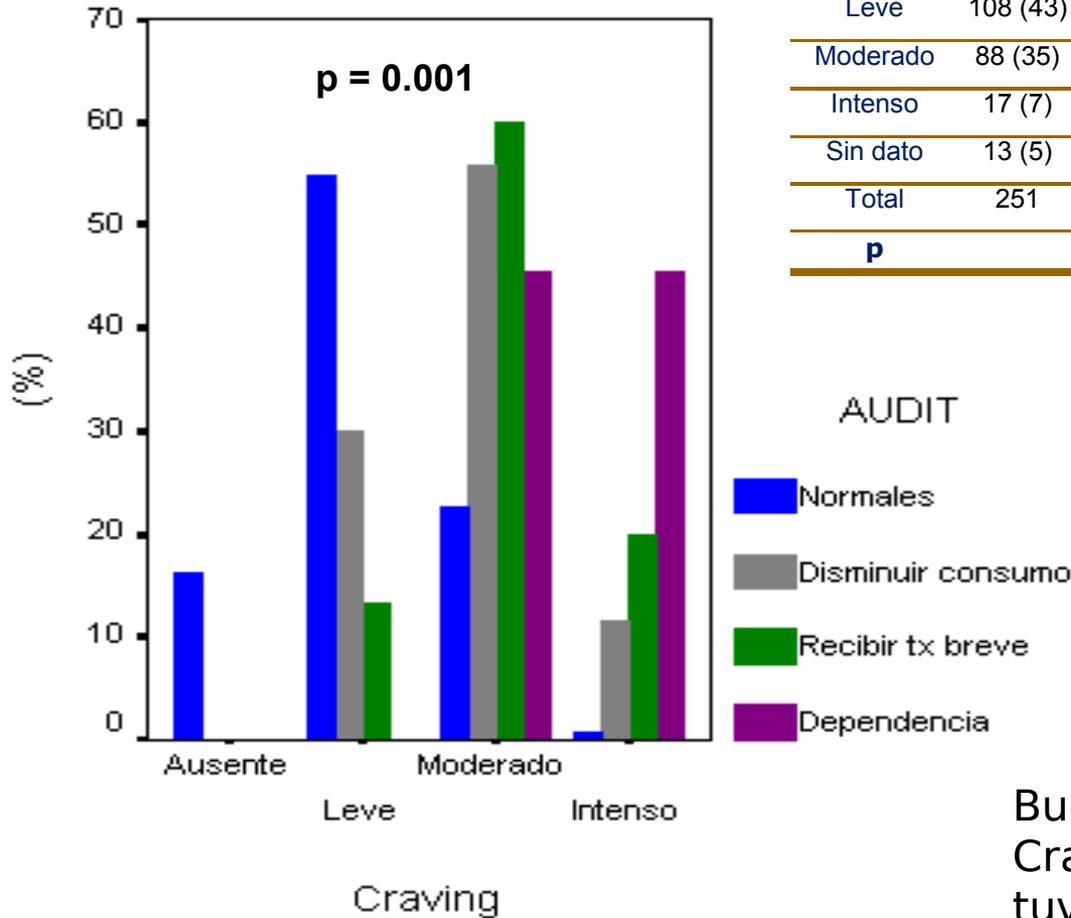
• IL-10 y
TNF- α

Perfil
Linfocitario

(198)

- Linfocitos NK
- Linfocitos NKT
- Linfocitos T:
- CD4/CD8
- Linfocitos B

Craving-AUDIT



AUDIT					
Craving	n (%)	Normales	Disminuir consumo	Recibir tratamiento breve	Dependencia
Ausente	25 (10)	25 (16)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Leve	108 (43)	85 (55)	21 (30)	2 (13)	0 (0)
Moderado	88 (35)	35 (22.5)	39 (56)	9 (60)	5 (45)
Intenso	17 (7)	1 (0.5)	8 (11)	3 (20)	5 (45)
Sin dato	13 (5)	9 (6)	2 (3)	1 (7)	1 (10)
Total	251	155	70	15	11
p		0.001			

Buena correlación entre AUDIT y Craving, es decir la consumidores tuvieron un craving moderado o intenso

Datos Demográficos y de Laboratorio

	CONTROL			CONSUMO			p
	Hombre	Mujer	Total	Hombre	Mujer	Total	
n (%)	74 (45)	92 (55)	166	62 (63)	36 (37)	98	
EDAD años	21.6±3	20.6±2	21.1±3	22.9±3	21.3±3	22.3±3	0.001
IMC (Kg/m ²)	23.8±3	23.5±4	23.7±4	24.8±3	23.8±3	24.4±3	
Eritrocitos(10 ⁶)	5.6±0.5	4.9±0.5	5.2±0.6	5.6±0.4	4.9±0.4	5.4 ±0.5	0.018
Hb (mg/dl)	17.3±1.4	14.7±1.4	15.8±1.9	17.2±1.2	15.1±1.0	16.4±1.5	0.009
Hematocrito(%)	50±5	43±5	46±6	51±3	45±3	49±4	0.001
AST (U/L)	34±14	27±7	30±11	43±40	29±12	38±33	0.023
ALT (U/L)	35±20	26±10	30±16	47±38	25±10	38 ±32	0.019

Datos demográficos y antropométricos

Controles

	n (%)	Edad años	IMC Kg/m ²	IMC ≥25	IMC ≥ 30
Mujeres	84	20.6	23.5	16	8
Hombres	73	21.6	23.8	22	2
Total	157			38 (24%)	10 (6.4%)

Consumido

	n (%)	Edad años	IMC Kg/m ²	IMC ≥25	IMC ≥ 30
Mujeres	34	21.3	23.7	9	1
Hombres	59	22.9	24.8	18	6
Total	93			27 (29%)	7 (7.5%)

IMC ≥25 se considera sobrepeso

IMC ≥30 se considera obesidad

DISCUSIÓN

La edad de grupo consumidor fue mayor que en los controles (22.3 ± 3 vs 21.1 ± 3 ; $p = 0.001$).

Género; **controles** hombres y mujeres fue similar, **consumidores** hombres fue mayor que mujeres (2:1) ($p=0.003$).

En cuanto a las pruebas de laboratorio, valores más altos en consumidores en: eritrocitos (5.4×10^6 vs 5.2×10^6 $p=0.018$), hemoglobina (16.4 vs 15.8 g/dl, $p=0.009$), hematocrito (49% vs 46%, $p=0.001$), AST (38 vs 30 U/L, $p=0.023$) y ALT (38 vs 30 U/L $p=0.02$).

En el IMC no se encontraron diferencias, la población de estudio tuvo sobrepeso u obesidad en la misma magnitud.

Calidad de Vida

El cuestionario SF36 es una herramienta que permite evaluar de manera general la percepción de un individuo sobre su calidad de vida; esta constituido de ocho escalas o dominios que determinan: Salud Física General y Salud Mental General.

		Hombres	Mujeres	Total	p
Control	n (%)	50 (47)	57 (53)	107	
Consumo		42 (60)	28 (40)	70	
Total		92 (52)	85 (48)	177	= 0.58

Calidad de Vida

	Status	Promedio \pm D.E.	p
Salud Física	Control	55 \pm 5	0.04
	Consumo	53 \pm 7	
Salud Mental	Control	45 \pm 9	0.1
	Consumo	43 \pm 9	
Hombres	Control (47%)	47 \pm 9	0.04
	Consumo(60%)	43 \pm 9	

El grupo de consumidores tiene una percepción menor de calidad de vida en el rubro de salud física

Síndrome Intestino Irritable

De la muestra de 108 sujetos voluntarios jóvenes que contestaron tanto el AUDIT, como el Cuestionario de Roma II para Trastornos Funcionales Gastrointestinales y el instrumento de calidad de vida SF-36.

En esta población universitaria joven con edad promedio de 21.9 ± 0.3 años, independientemente de la presencia o no de consumo excesivo, se encontró una prevalencia muy alta de SII (40%), esta alta prevalencia es similar a la encontrada en otra población universitaria de la ciudad de México (35.5%)

Perfil Linfocitario

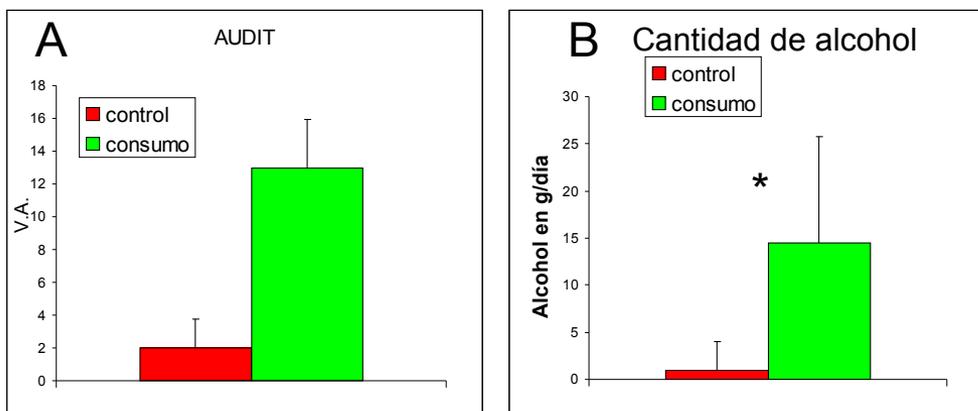


Figura 1. Análisis entre **control** (n=133) y **consumo** (n=65) para el resultado de AUDIT en valores arbitrarios (V.A.) (A) y consumo en gramos de alcohol por día (B). Como se esperaba, existen diferencias significativas en el consumo de alcohol entre los grupos ($p < 0.001$).

	control	consumo	<i>p</i>
NK	12.9 ± 5.5	14 ± 6.1	0.588
NKT	2.6 ± 3.4	2.9 ± 1.9	0.566
CD4	34.6 ± 7.4	34.8 ± 6.9	0.594
CD8	26.1 ± 7.6	28.8 ± 7.7	0.013
CD4/CD8	1.4 ± 0.9	1.2 ± 1.4	0.609
CD19	12 ± 5.0	12.7 ± 4.3	0.07
CD3	62.2 ± 10.6	65.3 ± 8.9	0.121
CD3/CD19	5.0 ± 3.3	4.8 ± 2.8	0.596
GGT	20 ± 12.3	22 ± 12.5	0.661
AST	29 ± 8.1	30 ± 15.5	0.21
ALT	26 ± 10.3	29.5 ± 19.5	0.092
OH g/dia	0.94 ± 3.07	14.5 ± 11.25	0.001

Tabla 1. Resultados de los distintos parámetros evaluados en prueba T-Student (U Mann-Whitney para CD19) entre **control** y **consumo**. En negrita cuando $p < 0.05$.

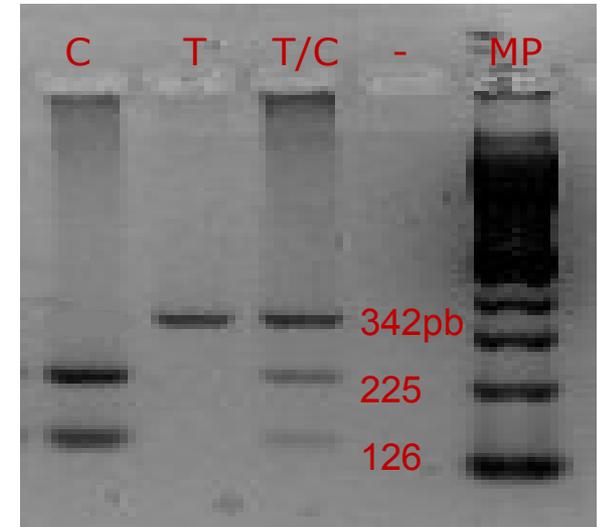
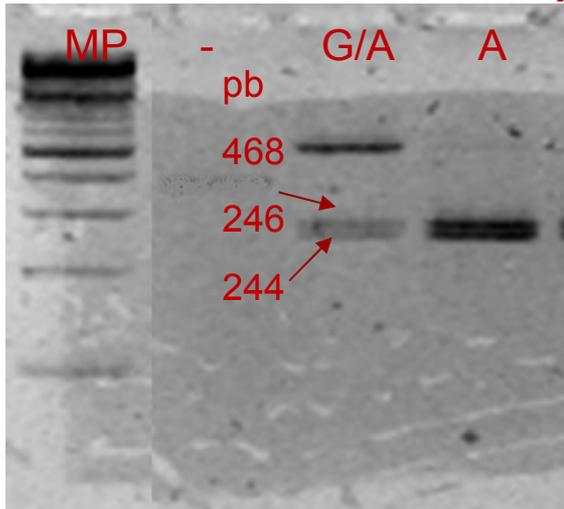
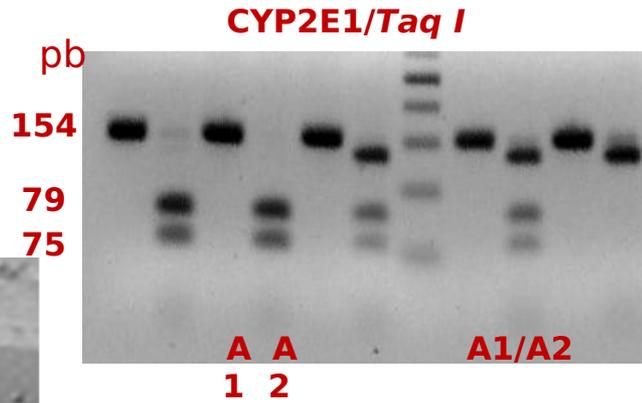
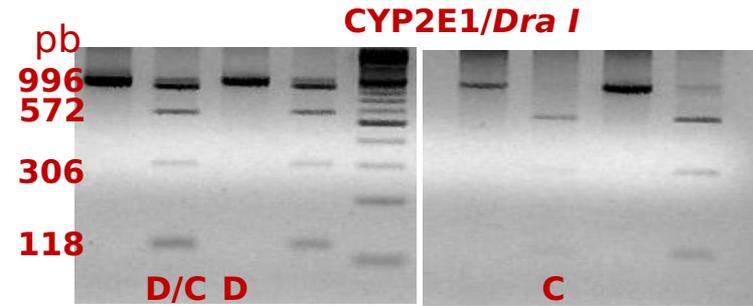
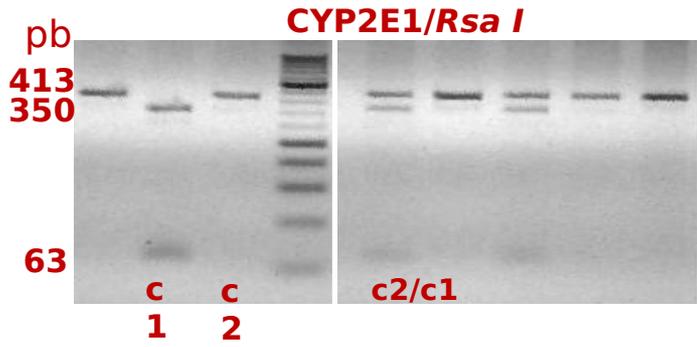
Finalmente se realizó un análisis de correlación de Pearson entre las diferentes variables y se encontró asociación entre:

- ❑ **CD8 y gramos de alcohol/ día (0.220, p=0.002)**
 - ❑ **CD8 - ALT (0.155, p=0.037)**
 - ❑ **ALT - GGT (0.446, p<0.001)**
 - ❑ **ALT - AST (0.743, p<0.001)**
 - ❑ **AST - GGT (0.206, p=0.004)**
-

DISCUSIÓN

- Incremento significativo en % de linfocitos CD8
- Asociación positiva con el consumo en gramos de alcohol/ día y con la presencia de ALT en suero
- El incremento en linfocitos CD8 es desencadenado por el consumo de alcohol y puede tener un papel en el desarrollo de daño hepático por alcohol
- Podría estar señalando el primer cambio en el proceso de daño al organismo en el paciente con consumo elevado de alcohol.
- Se ha demostrado un incremento en linfocitos CD8 en pacientes con hepatitis alcohólica y alcoholismo activo con consumo > 90 gramos de etanol al día/ cinco años.

Polimorfismos genéticos de enzimas que metabolizan alcohol



DISCUSIÓN

Estos resultados muestran algunas tendencias y dado que los participantes son jóvenes, aun no se observa daño orgánico debido al consumo excesivo de alcohol y solo en muy pocos sujetos hay una completa dependencia al mismo. Es necesario incrementar el número de la población para confirmar estos hallazgos.

DISCUSIÓN

Es ampliamente conocido que muchos factores de estilo de vida se asocian con Alcoholismo y Enfermedad Hepática por Alcohol.

Los factores genéticos son primordiales tanto en dependencia al alcohol como en la EHA.

Muchos genes están involucrados en el metabolismo del alcohol y de los lípidos, así como en la defensa antioxidante, en la inflamación y en la inmunidad, un ejemplo de ello son las enzimas que metabolizan el alcohol, los receptores de serotonina y citocinas

CONCLUSIONES

Se encontró que la población de estudio fue homogénea, pues ambos grupos fueron similares en talla, peso e IMC.

Los jóvenes tienen poco tiempo de consumir alcohol (< 5 años); los consumidores tienen valores mayores que los controles en parámetros bioquímicos que incluyen AST y ALT, aunque se encuentran en rangos normales.

CONCLUSIONES

- Los jóvenes consumidores de alcohol, registran un porcentaje mayor de linfocitos CD8+ en sangre periférica.
- Existe una asociación entre el porcentaje de linfocitos CD8, la cantidad de alcohol que se consume y la AST en suero, en la población de jóvenes estudiada.

CONCLUSIÓN

Estudiar a una población de jóvenes estudiantes de nivel superior, es indispensable debido a que el consumo de alcohol se ha incrementado en adolescentes y adultos jóvenes, ocasiona mayor riesgo de accidentes automovilísticos, desarrollo de alcoholismo y en algunos casos enfermedad hepática y/o pancreática por alcohol en la etapa adulta.

Grupo Dra. Adriana Díaz

Instituto Mexicano de Psiquiatría

Colaboradores:

Libia Corona Caloca
Joselin Hernández Ruiz
Gabriela Gutiérrez Reyes
David Kershenobich
Dana Lau Corona
Rosalinda Martínez García
Norma Morales Rochlin
Max Schmulson
Waserman
Guillermo Robles Díaz
Dorothy Rosique Oramas



**Grupo Dra. Feggy
Ostrosky**
Facultad de Psicología