

XXXI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna

II Congreso Ibérico de Medicina Interna

OVIEDO

17-20 Noviembre 2010

Auditorio-Palacio de Congresos
"Príncipe Felipe"

**VII Congreso de la Sociedad
Asturiana de Medicina Interna**

Alcohol y Jóvenes

¿Por qué el consumo de alcohol durante la adolescencia puede causar neurotoxicidad y alteraciones en la conducta ?

Consuelo Guerri

Centro de Investigación Príncipe Felipe



PRINCIPE FELIPE
CENTRO DE INVESTIGACION

Posibles consecuencias del consumo durante la adolescencia

- 1- Neurotoxicidad y alteraciones cognitivas
- 2- Aumento del riesgo del uso y dependencia al alcohol y a otras drogas



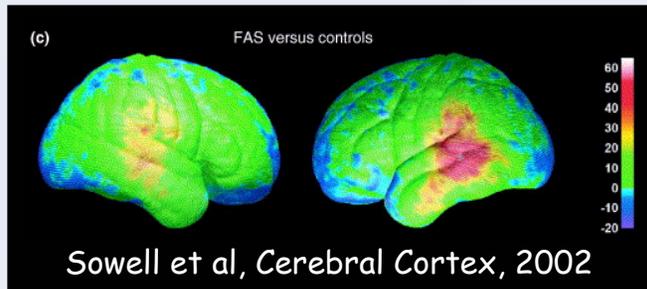
¿Por qué el alcohol es más neurotóxico
para los jóvenes
que para los adultos?

¿Por que el "*binge drinking*" es mas
neurotoxico que la misma cantidad
de alcohol ingerida durante un periodo
de tiempo prolongado?



Alcohol y desarrollo del cerebro

- * El etanol es uno de los tóxicos más importantes que afecta al cerebro en desarrollo
- * Alteraciones cognitivas y estructurales se observan en individuos expuestos durante la fase prenatal o postnatal al etanol, sugiriendo que los efectos del etanol durante el desarrollo del cerebro son **IRREVERSIBLES**.

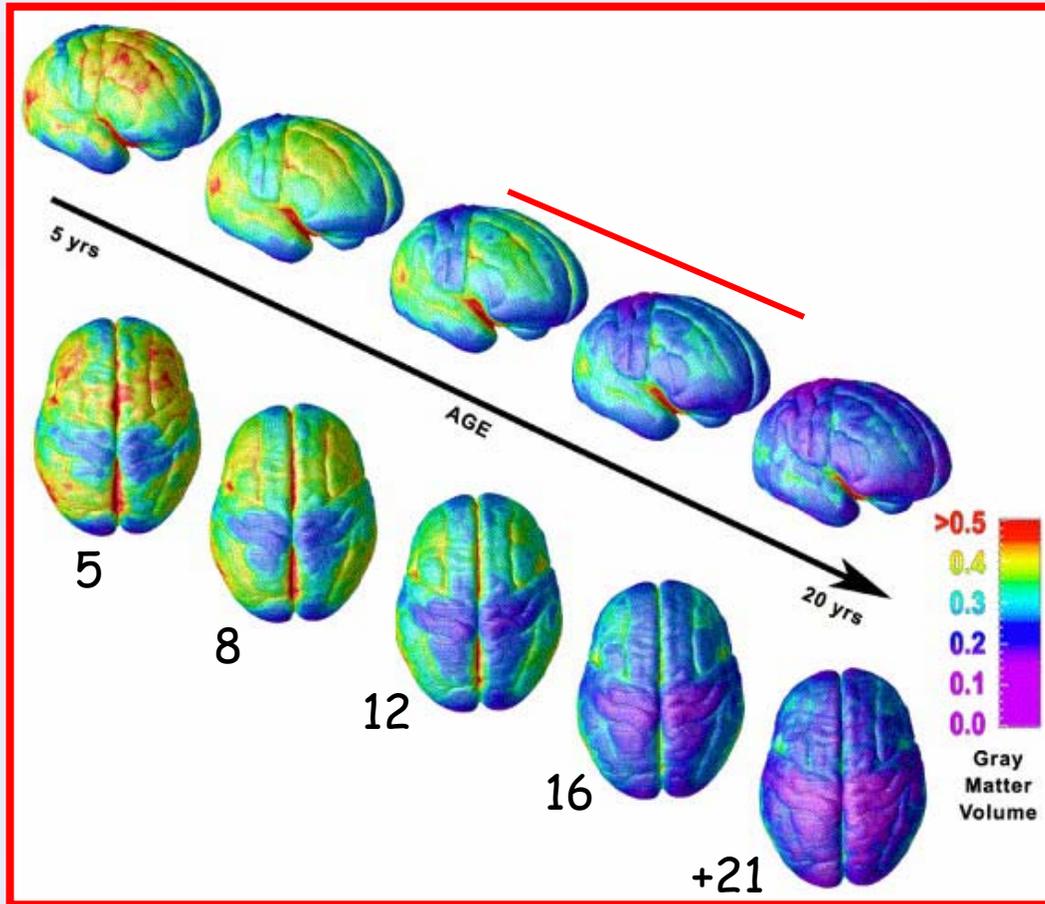


Niño con Síndrome Alcohólico Fetal



Reducción en la corteza prefrontal y cuerpo calloso, con hipoplasia de la materia blanca, son algunas de las alteraciones estructurales que se observan individuos con SAFD

Cambios secuenciales durante la maduración del cerebro: modificaciones en la materia gris de la superficie cortical

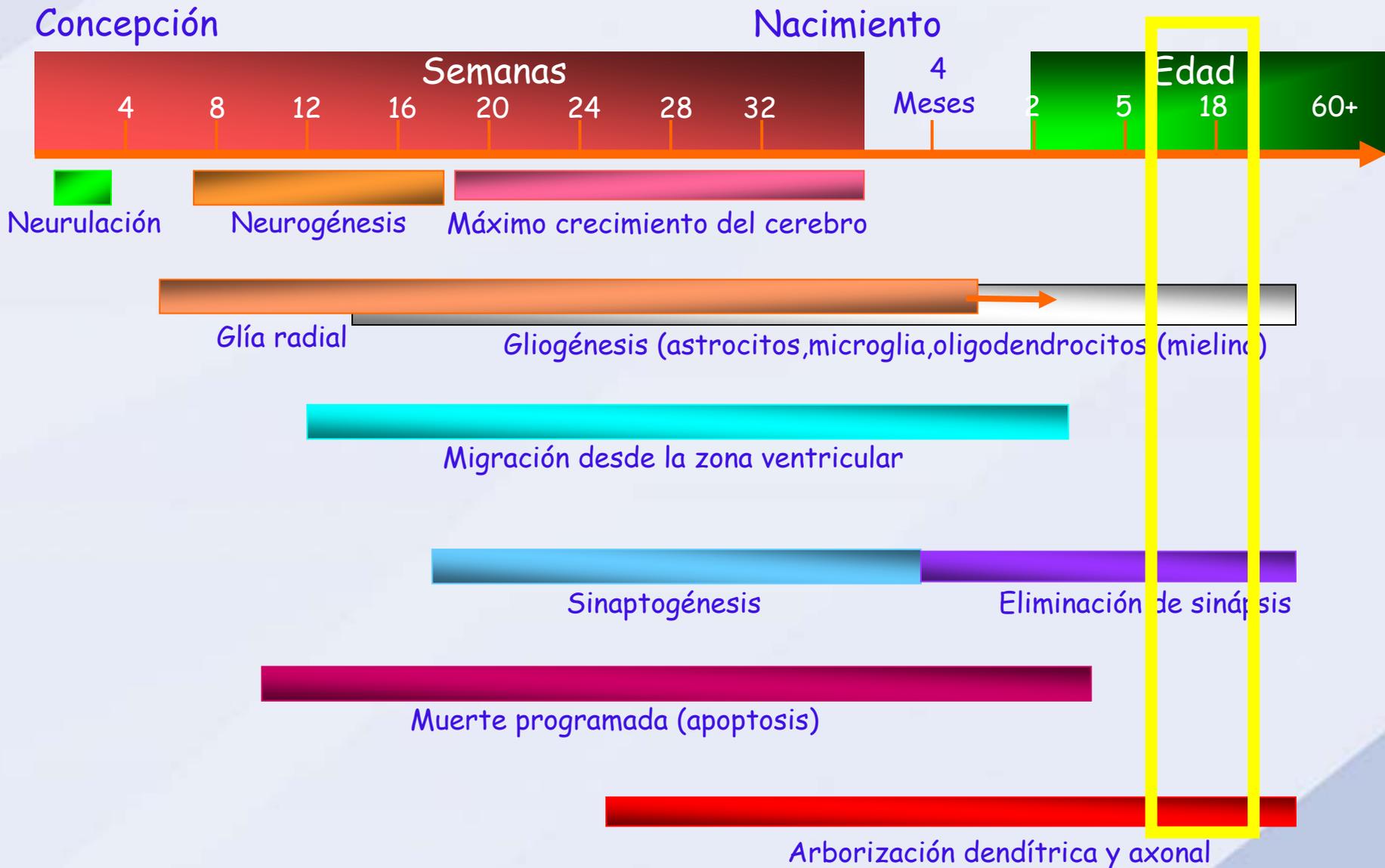


Maduración de las diferentes áreas de cerebro:

- 1.- Áreas relacionadas con los sentidos y el movimiento.
- 2.- Áreas: orientación espacial, lenguaje y atención (10-12 años).
- 3.- Áreas: Funciones de integración de los sentidos, razonamiento y funciones de ejecución (lóbulos frontales). (13-21 años).

En general se observa una disminución de la materia gris (neuronas) y un aumento de la materia blanca (células gliales).

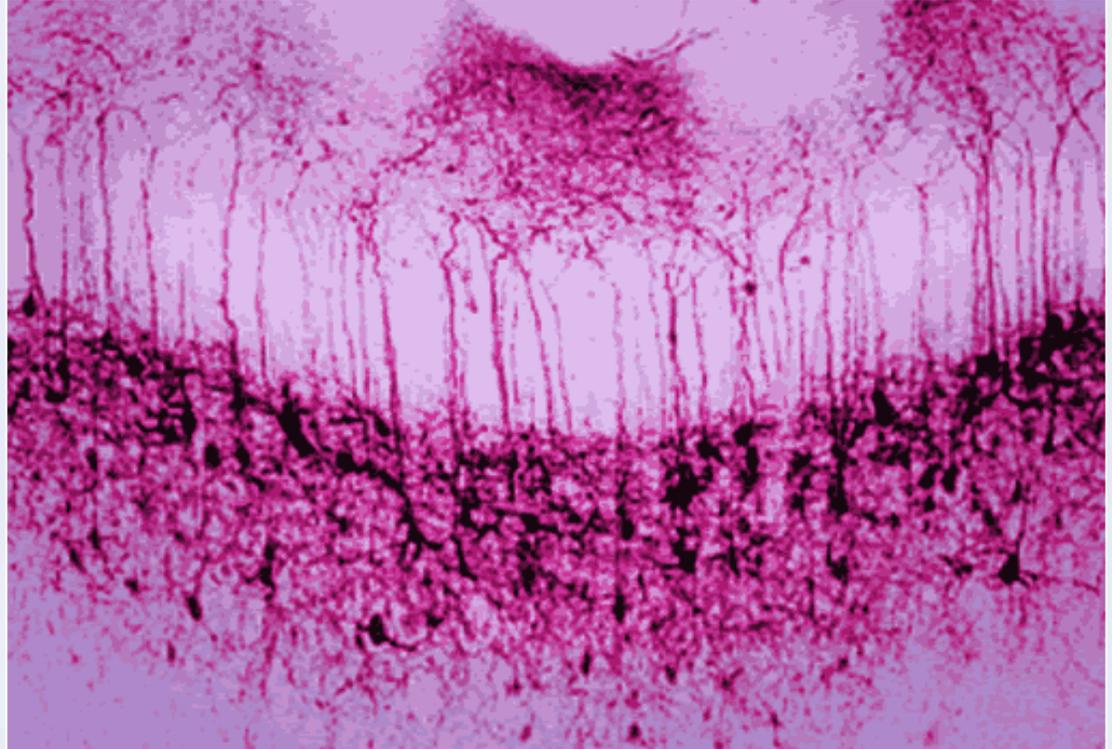
Eventos críticos durante el desarrollo de cerebro en humanos



Plasticidad cerebral durante la adolescencia

El cerebro humano posee ≈ 100.000 millones de neuronas.

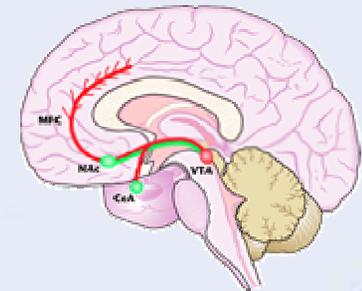
La interconexión entre las neuronas y su modulación es esencial para el buen funcionamiento de procesos cerebrales complejos como el aprendizaje, memoria o el desarrollo.



El cerebro del adolescente posee una gran plasticidad o capacidad de modificar los patrones de conexiones cerebrales (formación y eliminación de sinapsis) que son esenciales en los procesos de memoria y aprendizaje.

Durante la adolescencia se producen:

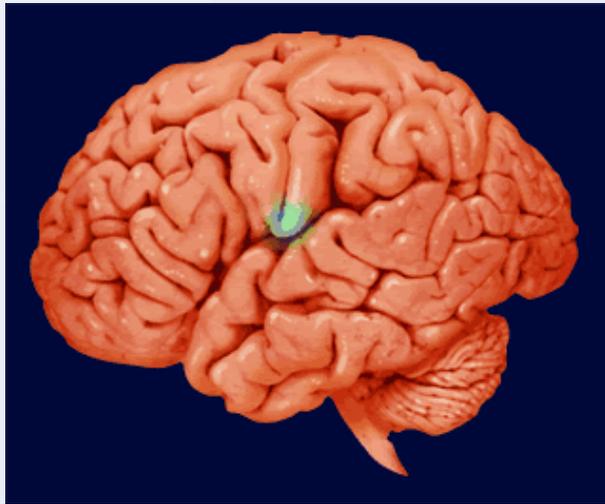
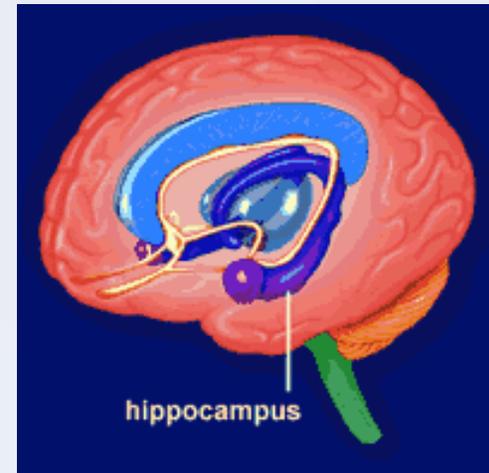
- * Importantes cambios en las hormonas gonadales que influyen los circuitos neuronales que median el dimorfismo sexual en cerebro.
- * Diferentes sistemas de neurotransmisión presentan un máximo de actividad durante la adolescencia (DA, 5HP, ACh, NMDA) y disminuyendo gradualmente hasta llegar a la fase adulta.
- * Durante este periodo se produce una hiperreactividad de los circuitos que controlan la motivación a los estímulos externos (sistema mesolímbico dopaminérgico), que junto con una reducción del control inhibitorio (corteza prefrontal), pueden contribuir al inicio y abuso del consumo de alcohol y otras drogas.



Efecto del alcohol durante la adolescencia

En comparación con el adulto, el consumo intermitente de altas cantidades de alcohol:

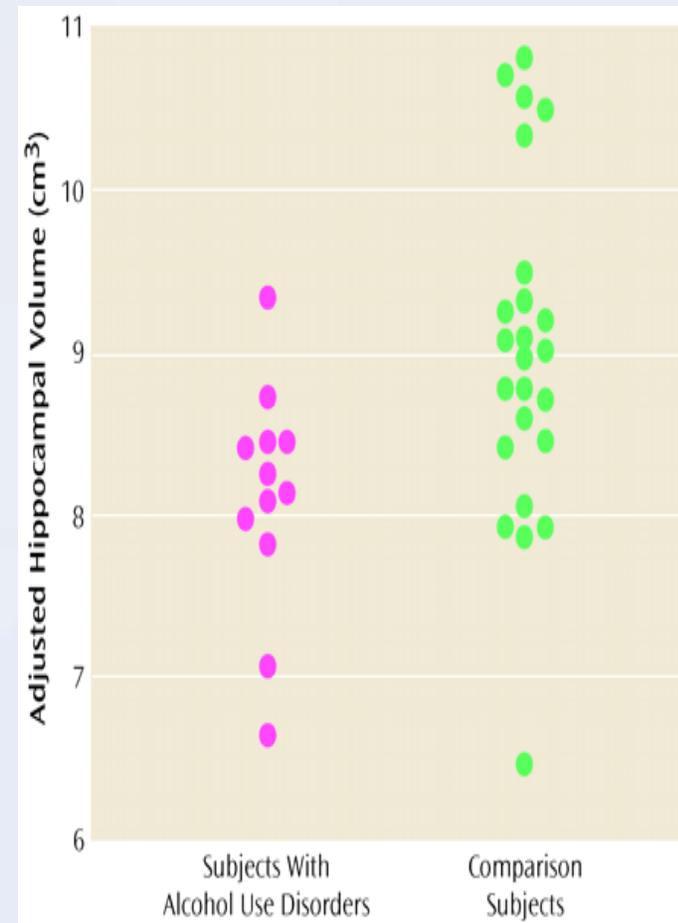
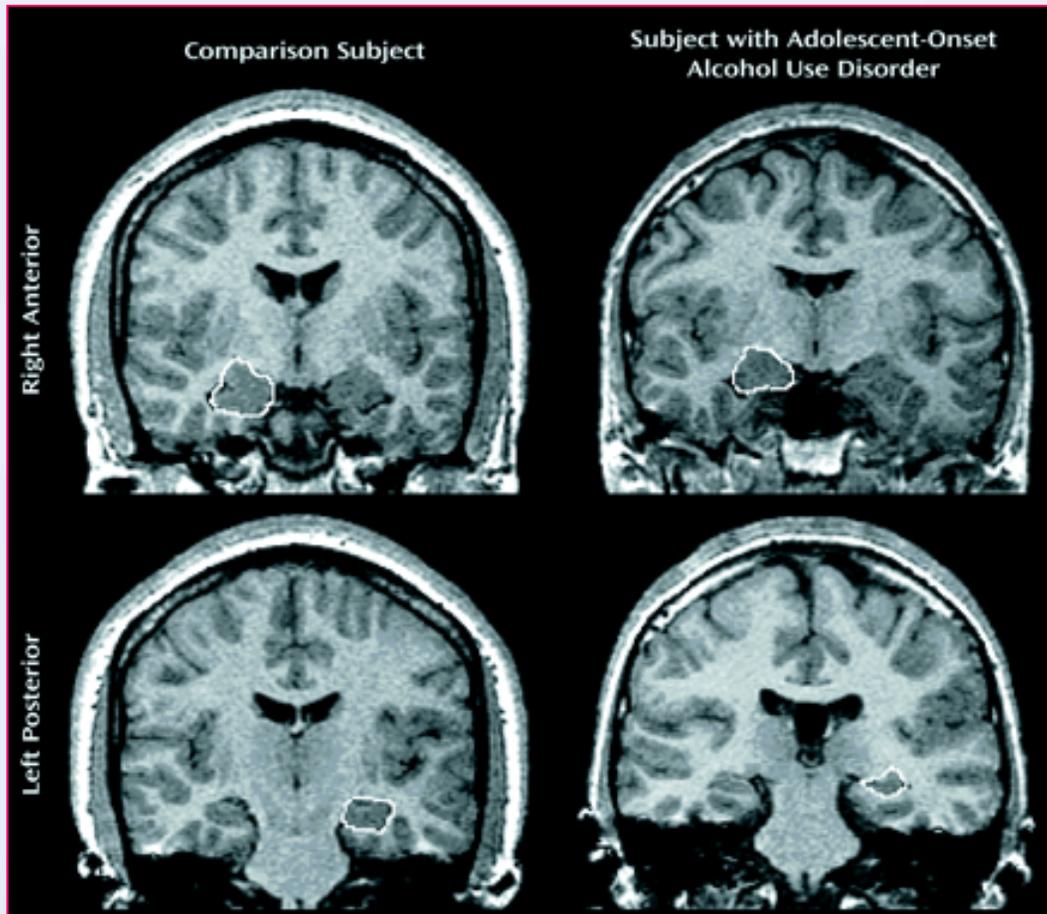
Parece afectar en mayor grado la función del hipocampo, alterando los procesos de memoria aprendizaje, tareas importantes durante esta fase del desarrollo.



En el adolescente, el alcohol puede causar alteraciones en la atención y en la capacidad de realizar tareas (corteza prefrontal)

Sin embargo, el cerebro adolescente es menos sensible a los efectos depresores y motores del alcohol que el adulto.

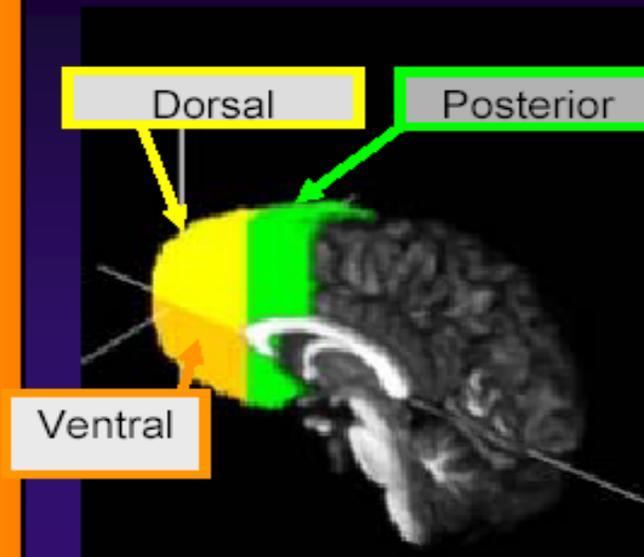
Imágenes de cerebro en donde se muestra una reducción del hipocampo en sujetos adolescentes con un abuso de alcohol de forma intermitente



Prefrontal Cortex Volumes in adolescents with alcohol use disorders: Gender differences

Lóbulos frontales

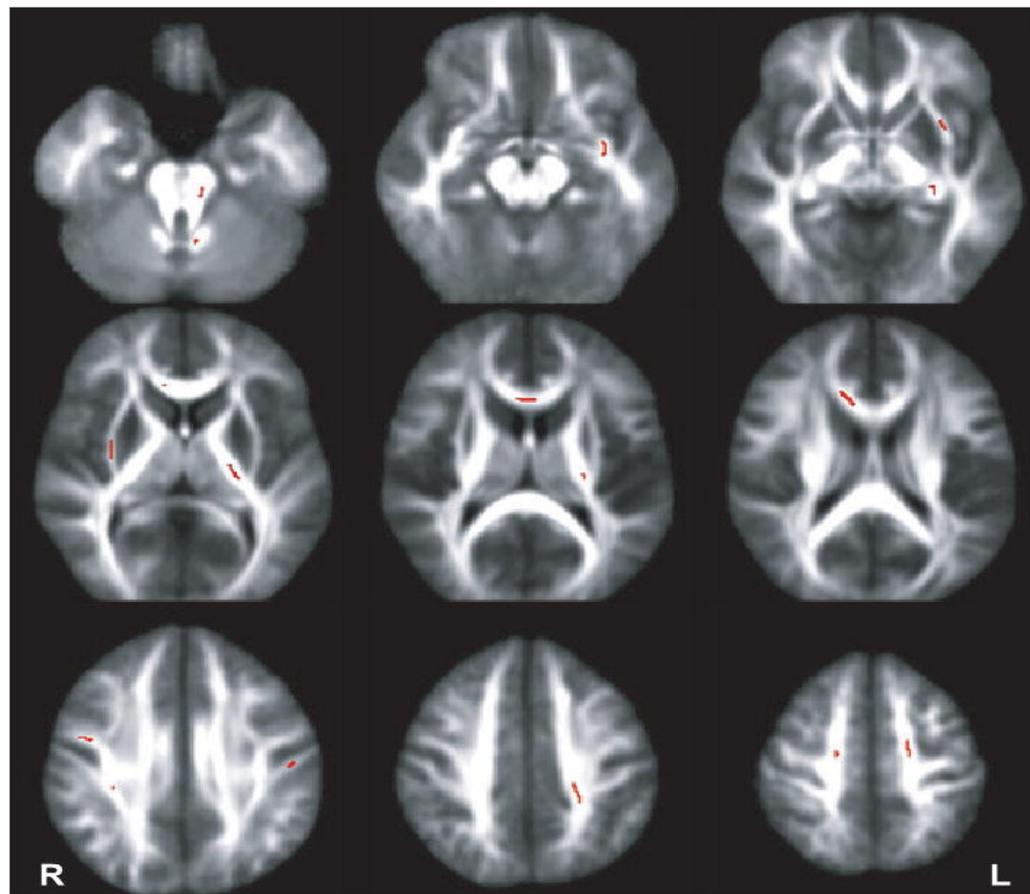
Volumen prefrontal ventral:



Medina et al., submitted

Medina et al., 2008

La integridad de la materia blanca se altera en Adolescentes con un consumo de alcohol "binge drinking" (Diffusion Tensor Imagen)



- Cuerpo calloso
- Corona radiata
- Proyecciones de las fibras corticales
- Proyecciones del sistema límbico

Preguntas que nos planteamos:

1- ¿Por qué el consumo de alcohol durante la adolescencia afecta determinadas áreas de cerebro?

2- ¿Cuál es el mecanismo de la toxicidad del etanol en el cerebro adolescente?

3- ¿Los efectos del etanol en el cerebro adolescente son reversibles?

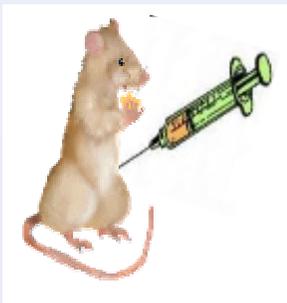
4- ¿Qué mecanismos están implicados en la relación consumo de alcohol durante la adolescencia y la mayor predisposición a un posterior abuso de alcohol ?

Patrón y consumo de alcohol durante la adolescencia



- Inicio de edad de consumo 12-13 años
- Frecuencia: el 31.9 % de los jóvenes beben 2-4 veces/semana (principalmente fines de semana)
- Cantidad fines de semana (~ 4-5 copas, 30-56 gr/día en 2 horas)
- >150 gr EtOH/semana, se asocia con bajos rendimientos escolares y trastornos neuropsicológicos secundarios, además de patologías asociadas al consumo de alcohol (hepatotoxicidad, cáncer de estómago, etc).

Repercusiones del consumo de alcohol durante la adolescencia



Ratas 30 días de edad

Etanol: 3 g/kg

2 semanas

Ratas adolescentes (45 días)

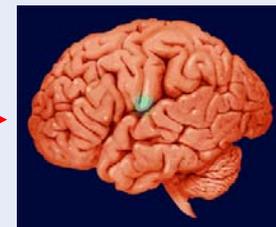
3 semanas

Ratas adultas (60 días)
Pruebas cognitivas, motoras y consumo de alcohol

8 administraciones de forma intermitente

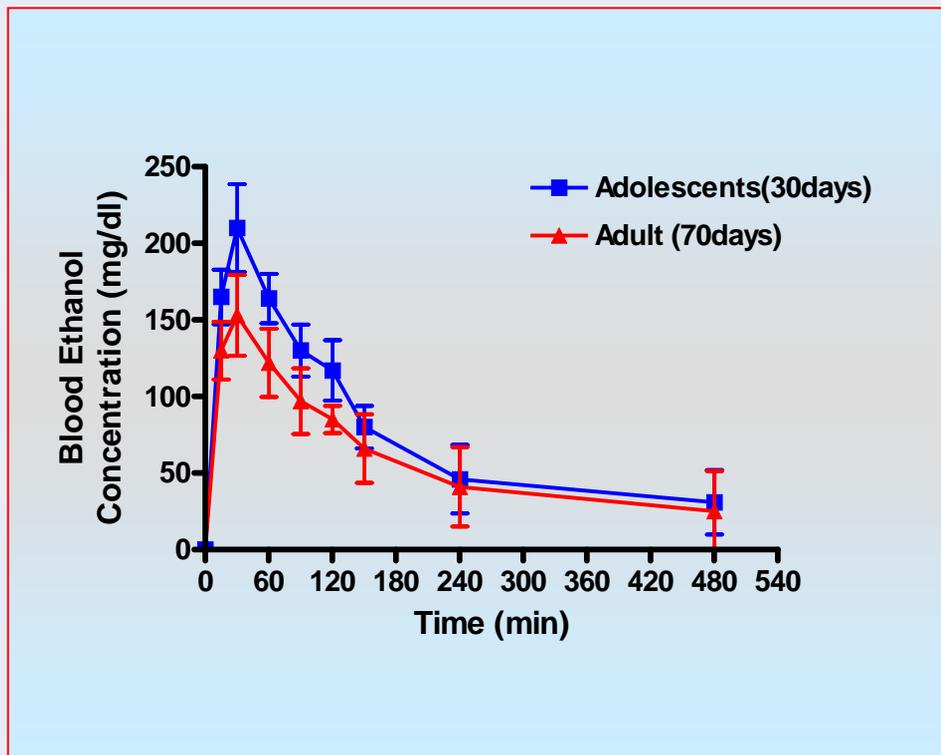
Daño y muerte neural en diferentes áreas cerebrales
Pruebas cognitivas y motoras

2 semanas



Niveles de alcohol en sangre en animales jóvenes y adultos, tras una dosis de alcohol de 3g/kg por vía intraperitoneal.

Valorar si la administración de alcohol de forma intermitente causa los mismos niveles de alcohol en sangre en animales jóvenes que en adultos



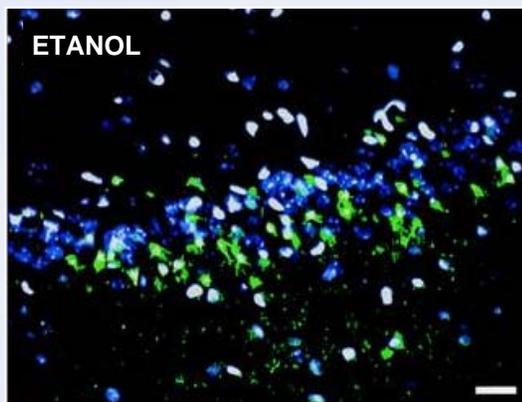
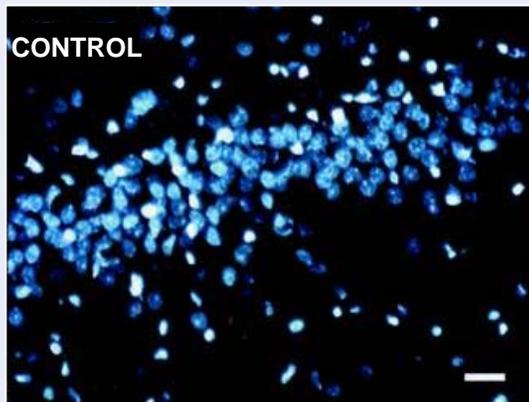
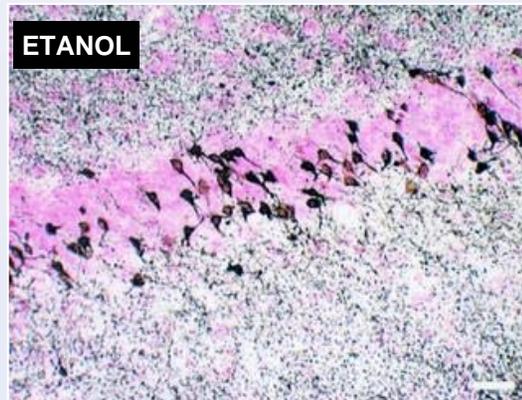
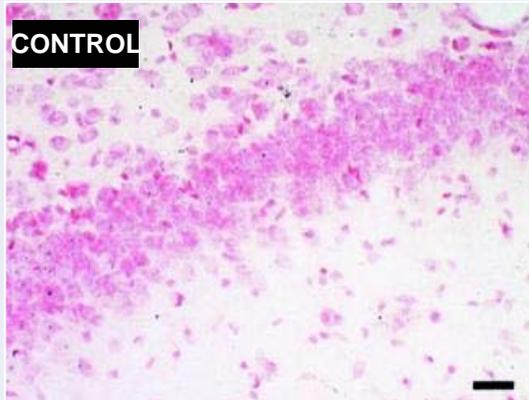
4 cubatas = 38,5 gr EtOH
500 ml Calimocho = 31,2 gr EtOH

Total 69,7 gr EtOH

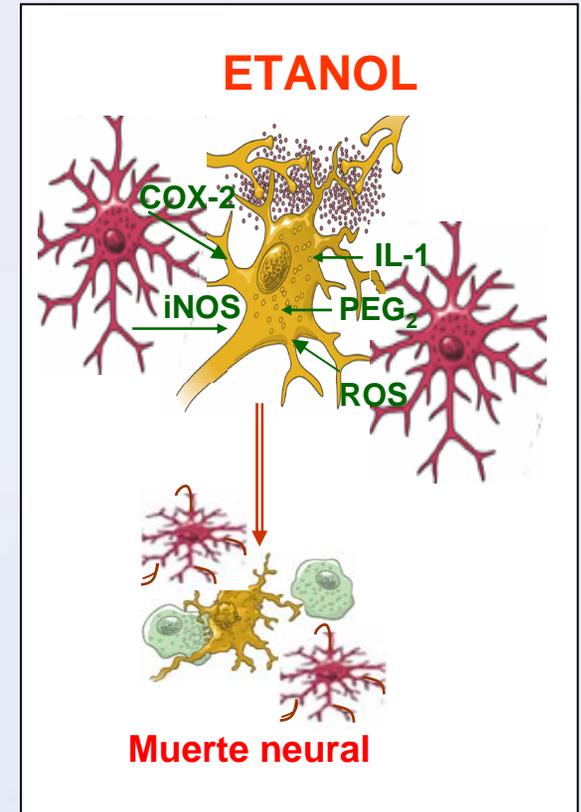
69,7 gr EtOH
 $\sigma 60\text{Kg} \times 0,6 = 1,93\text{g/l} = 193\text{mg/dl}$

69,7 gr EtOH
 $\text{♀ } 50\text{kg} \times 0,6 = 2,32\text{g/l} = 232\text{mg/dl}$

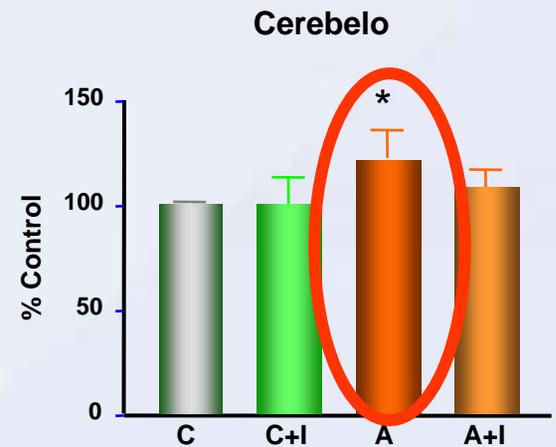
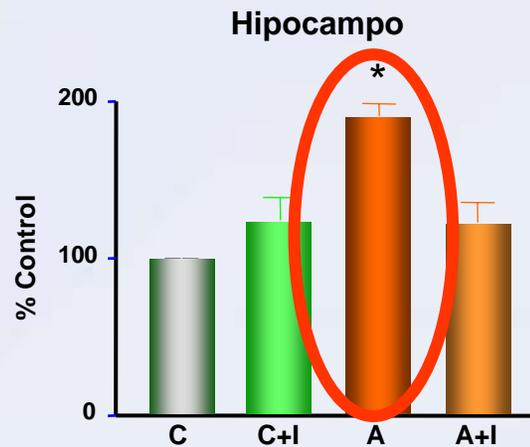
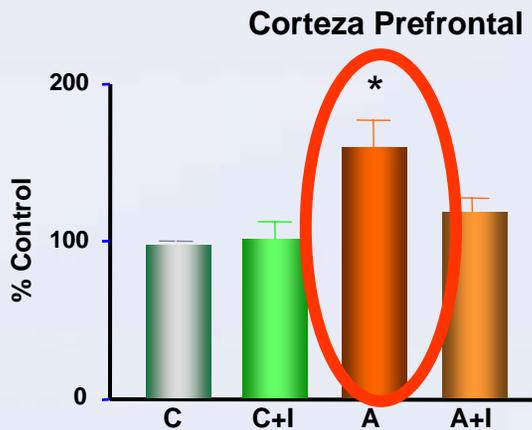
Altos niveles de alcohol de forma intermitente producen muerte en las neuronas y neurodegeneración en la rata



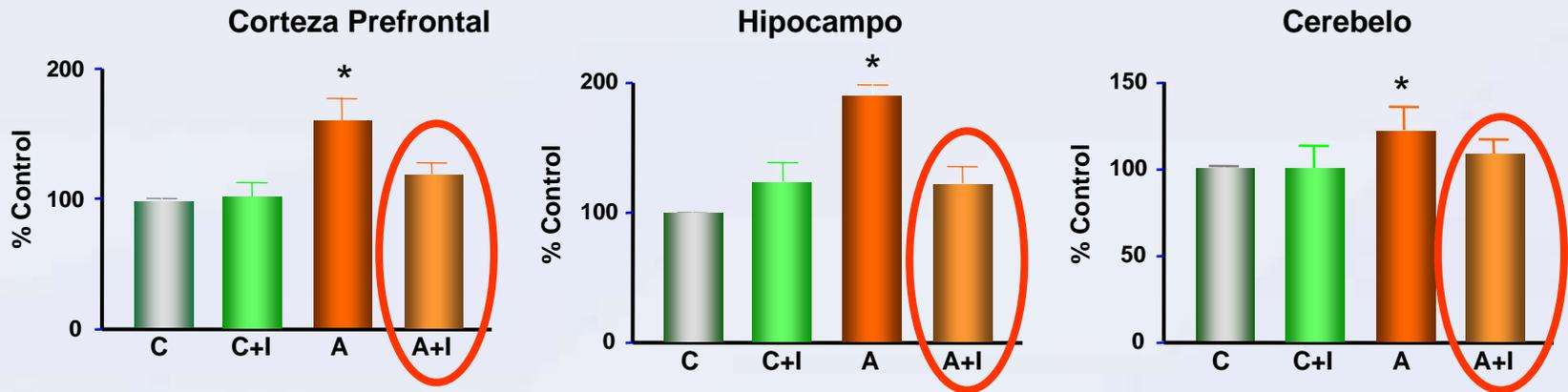
Amino cupric silver staining and Fluoro-Jade



La administración intermitente de alcohol durante la adolescencia causa un aumento de muerte neural en diferentes zonas de cerebro, tales como corteza cerebral, hipocampo y cerebelo



La administración de indometacina previene la muerte neural inducida por el etanol



Muerte celular en lisados de corteza, hipocampo y cerebelo de animales jóvenes de 30 días tratados con dosis intermitentes de alcohol (2 días/semana) durante 4 semanas. Cerebros control (C) o tratados con etanol (3 g/kg/día) (A), con o sin indometacina intraperitoneal (4 mg/kg/día) (I). * $p < 0,05$ vs control.

ENFERMEDADES
NEURODEGENERATIVAS



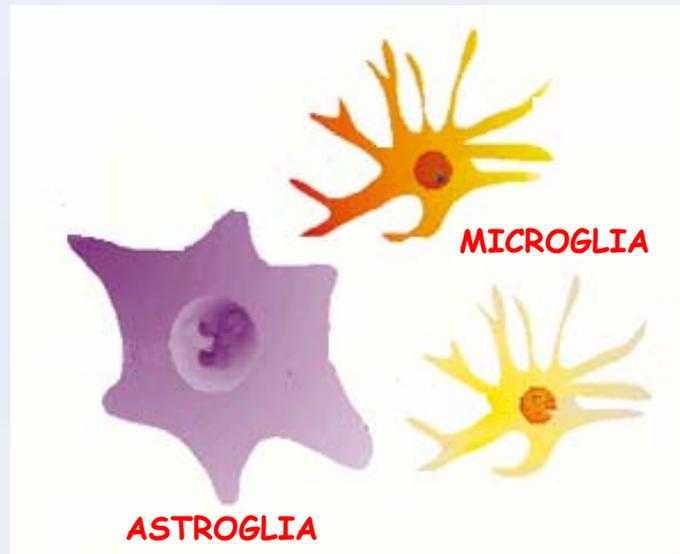
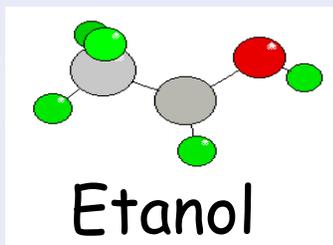
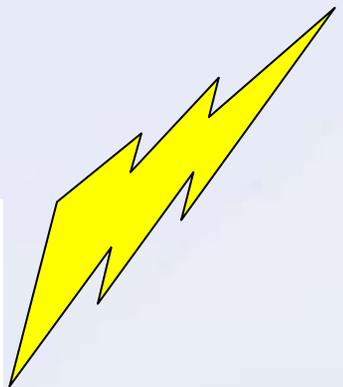
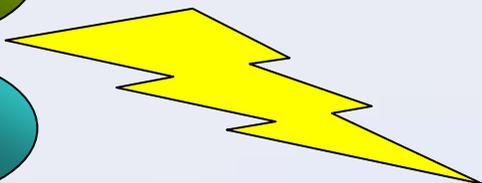
ACTIVACIÓN DE
LAS CELULAS
GLIALES



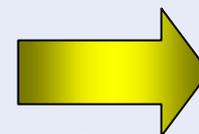
NEURO-
INFLAMACIÓN

IL-1

LPS



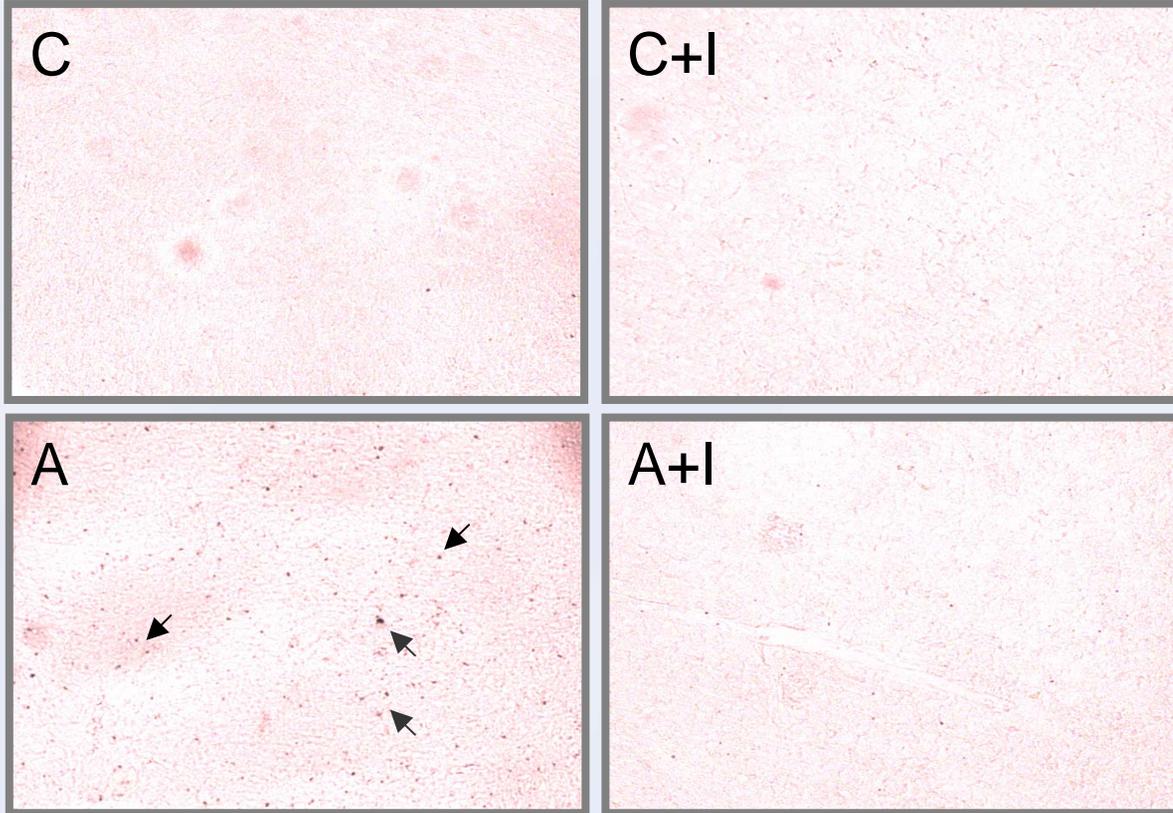
Activación del TLR4 y vías de
señalización intracelulares que
conducen a mediadores
inflamatorios



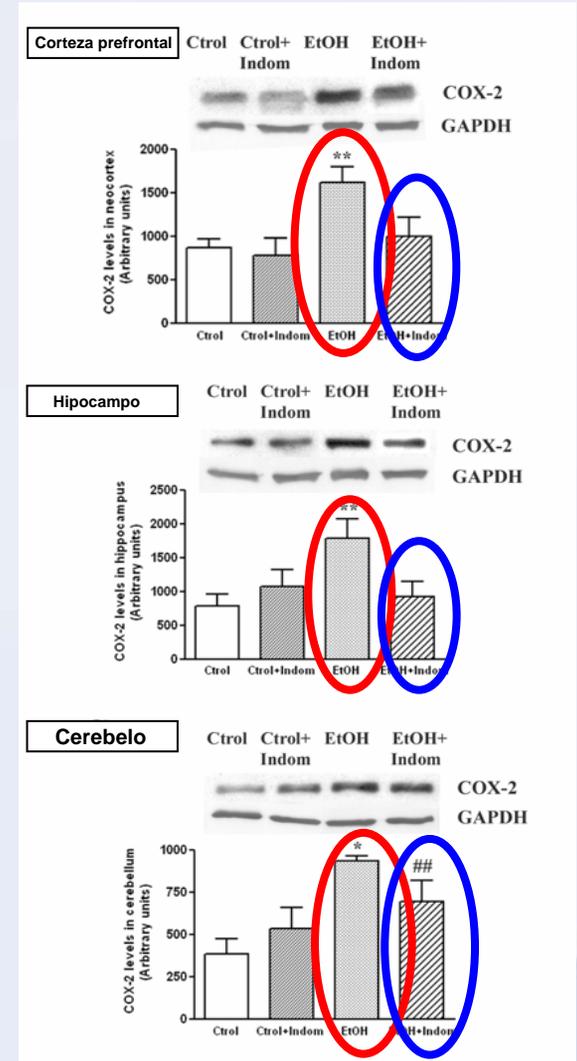
Daño
cerebral

La administración intermitente de alcohol induce un aumento de mediadores Inflamatorios (COX-2, iNOS, IL-1 β , TNF α), en cerebro de animales jóvenes

COX 2 en corteza

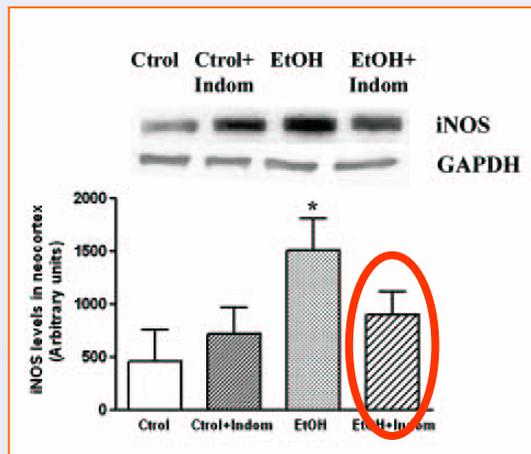


Imunohistoquímica de COX-2 en corteza e hipocampo de animales postnatal control (C), control con indometacina (4 mg/kg/día) (C+I), etanol por vía intragástrica (2 g/kg/día) (A) y etanol con indometacina (A+I).

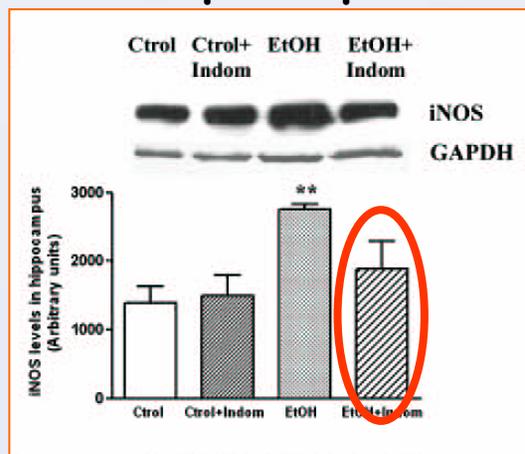


Niveles de iNOS en diferentes áreas cerebrales de animales adolescentes expuestos al etanol

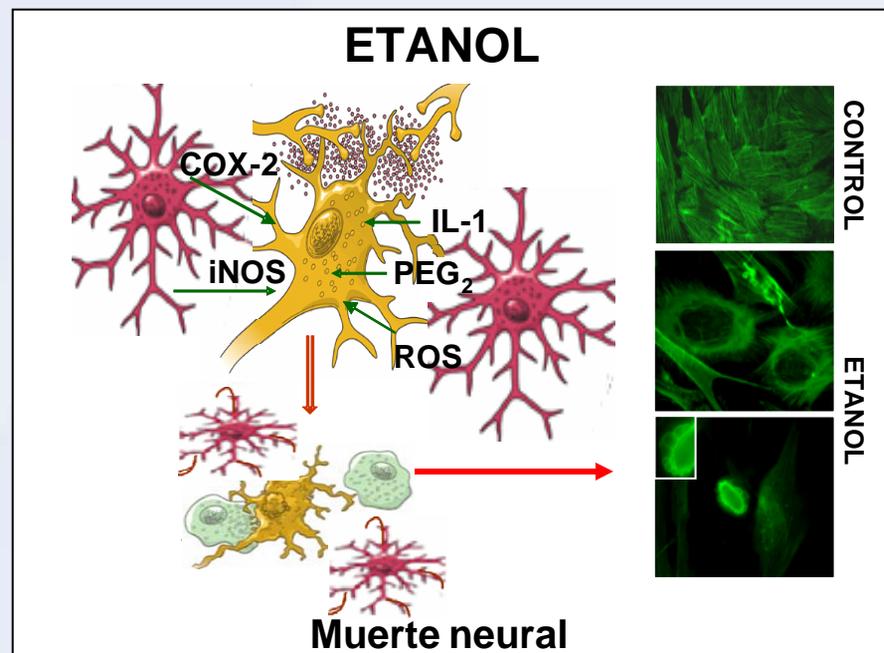
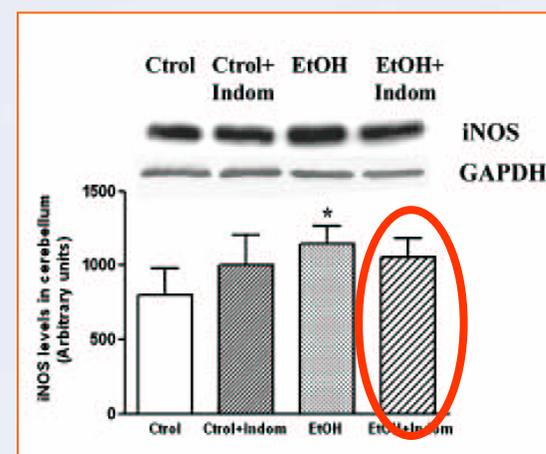
Cortex



Hipocampo



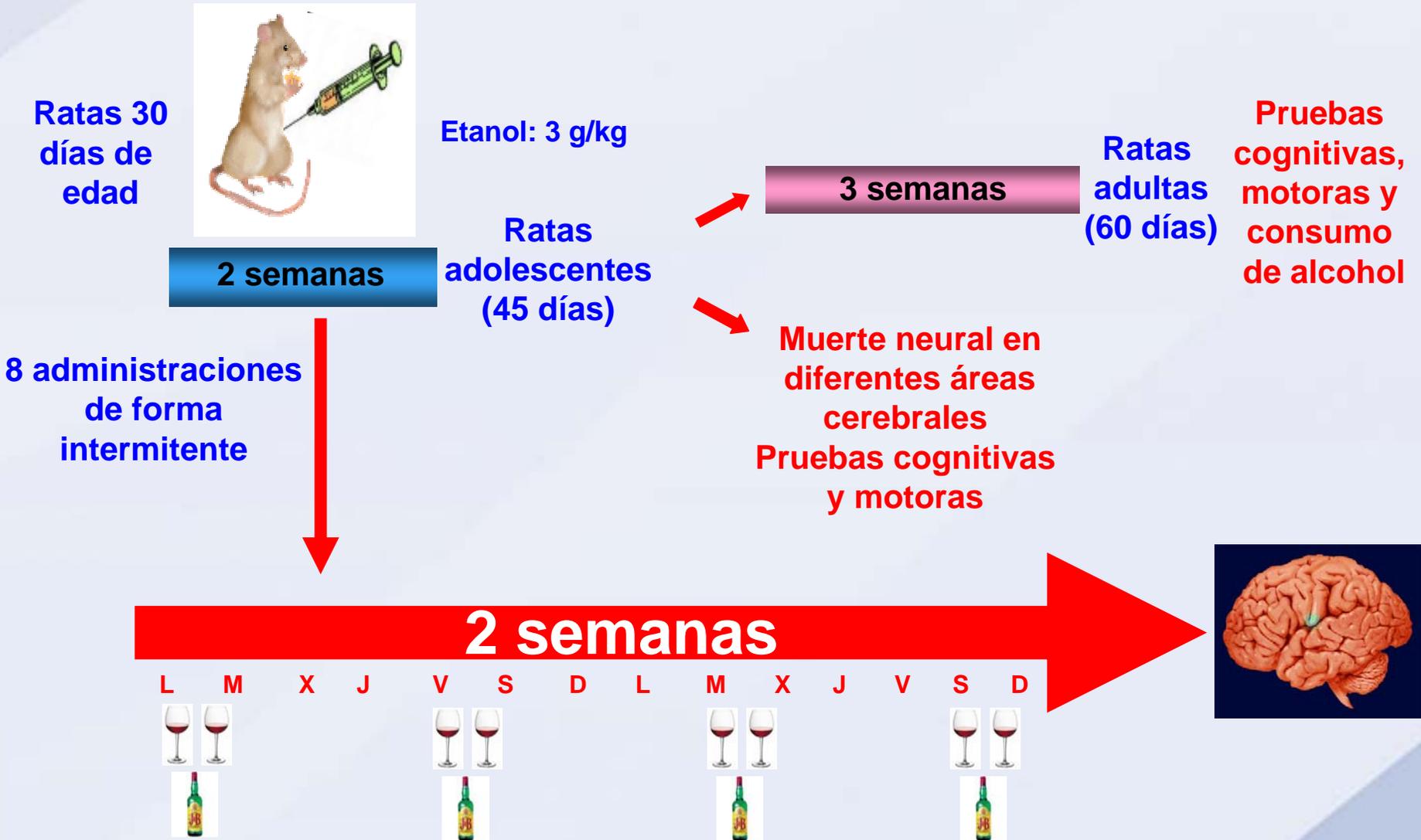
Cerebelo



¿La neurotoxicidad inducida por dosis intermitentes de etanol se asocia con cambios cognitivos y conductuales en animales jóvenes/adolescentes?

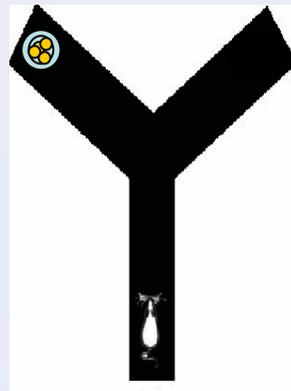
¿Los efectos conductuales y cognitivos observados en animales adolescentes inducidos por dosis intermitentes de alcohol, tienen un efecto a largo plazo, permaneciendo durante la fase adulta?

Dosis intermitentes de alcohol durante la adolescencia altera procesos de memoria y aprendizaje

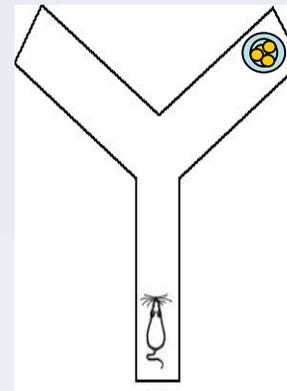


Dosis intermitentes de alcohol durante la adolescencia altera los procesos de memoria y aprendizaje

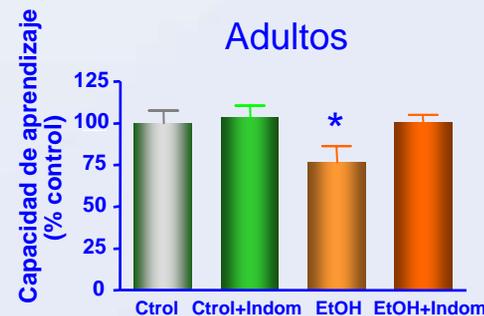
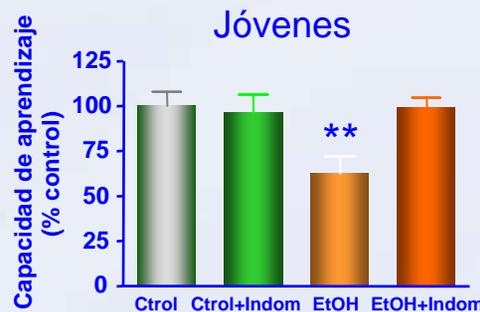
La memoria espacial se estudió mediante el uso del laberinto en forma de "Y", en el que dependiendo del color de las paredes del laberinto, blancas o negras, la comida se encontraba en el brazo derecho o izquierdo del laberinto, respectivamente.



Inicio



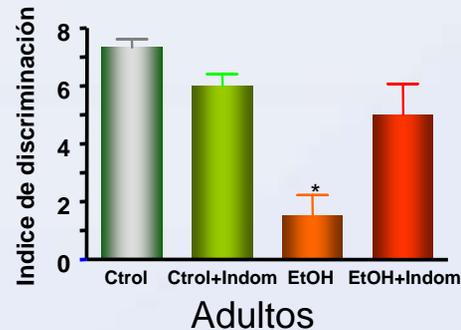
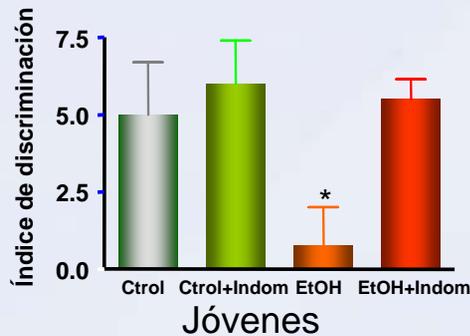
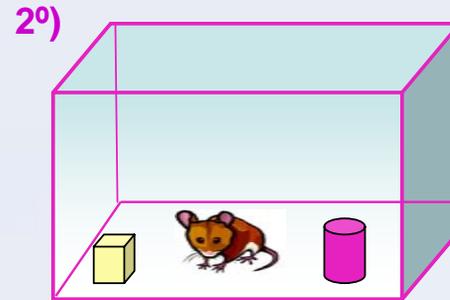
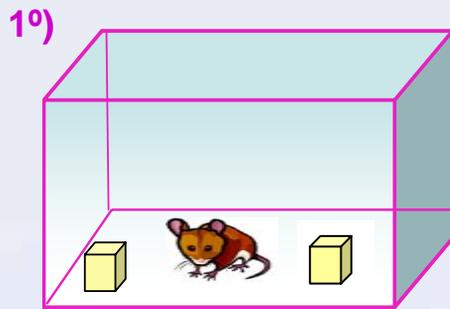
Inicio



La administración de alcohol de forma intermitente durante la adolescencia afecta la memoria a corto y largo plazo, ya que se observa tanto en animales jóvenes como en adultos.

Memoria no espacial

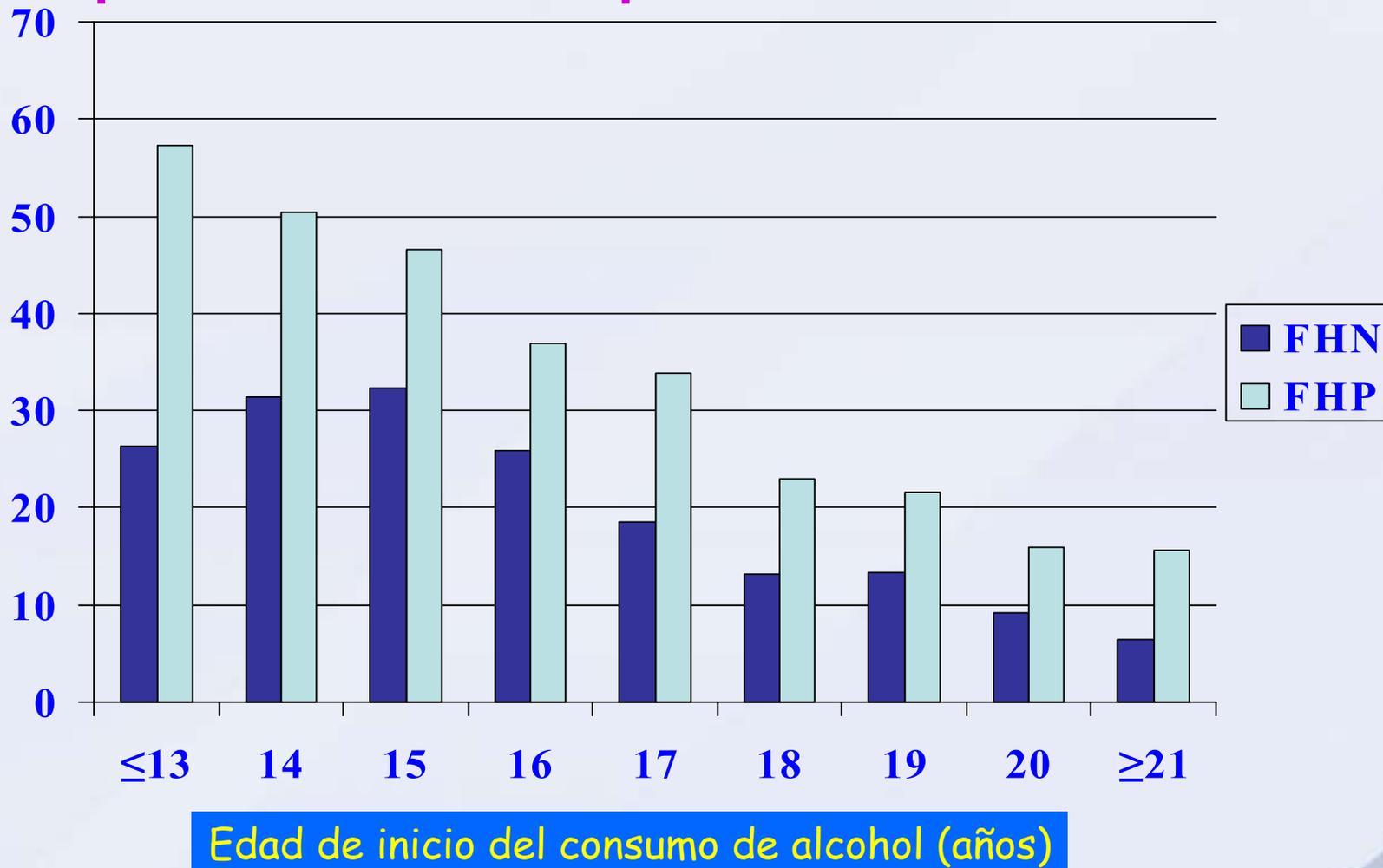
El animal es situado en el centro de una caja entre dos objetos iguales durante 3 minutos. Tras un pequeño descanso se coloca de nuevo en una caja cambiando uno de los objetos por otro de color llamativo determinando el tiempo que esta pendiente de este último.



Reconocimiento de un objeto nuevo no familiar. El índice de discriminación representa el tiempo que esta el animal observando un objeto familiar respecto a uno nuevo. Si el tiempo es el mismo el índice de discriminación es 50%. El alcohol disminuye de forma notable la memoria no espacial tanto en animales jóvenes como en adultos que se les ha administrado alcohol durante la adolescencia.

Precocidad en el inicio del consumo de alcohol
y su importancia en el desarrollo de
problemas asociados con el
alcohol y otras drogas

Los antecedentes familiares de alcoholismo y la edad de inicio del consumo de alcohol se relacionan con la prevalencia de la dependencia de alcohol



Factores que intervienen en la iniciación del consumo de alcohol

Iniciación

Mantenimiento

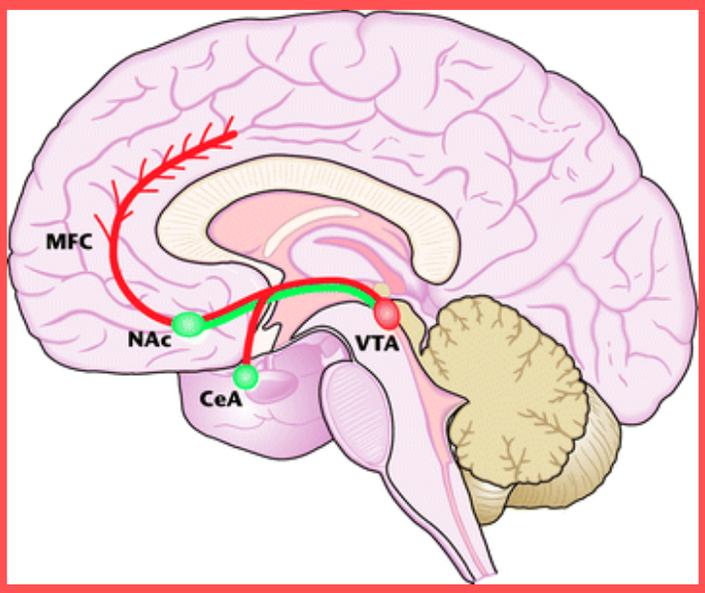
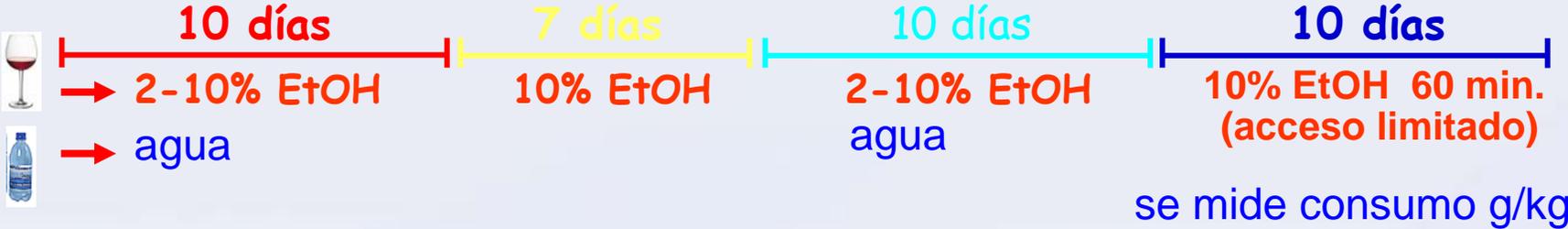
deprivación

Recaidas

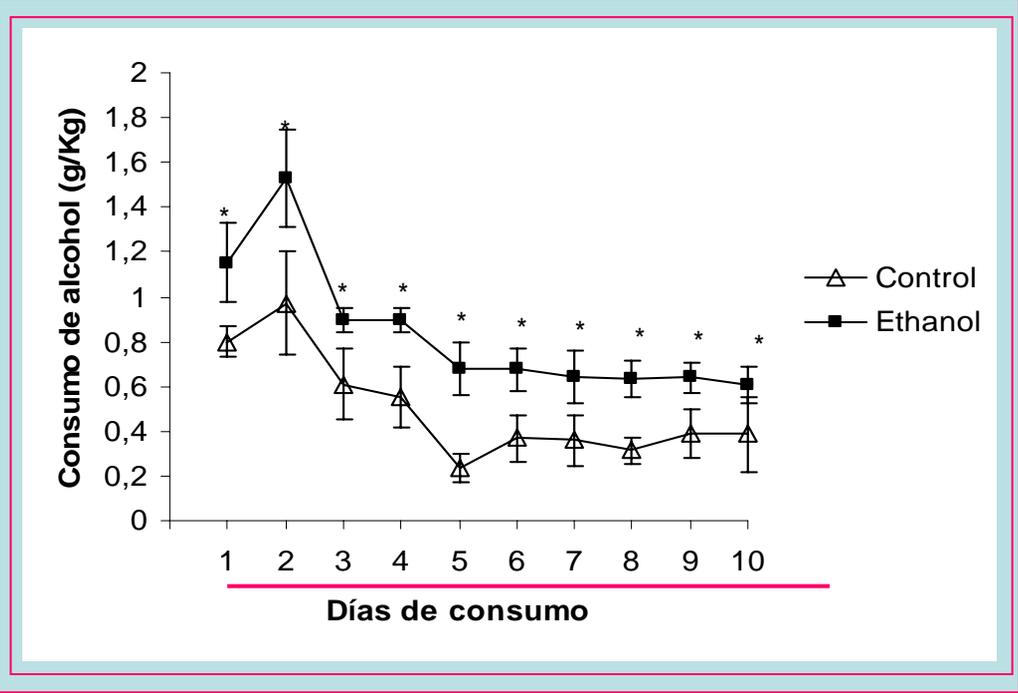
- Sensibilidad inicial de respuesta al alcohol (ADOLESCENCIA)
- Nivel de actividad de los sistemas de refuerzo
 - Aumento de la actividad DAérgica en el NAc y ATV actúa como señal que media las propiedades de refuerzo del alcohol.
- Factores ambientales.
 - El estrés facilita el consumo de alcohol (NPY, factor de liberación de corticotropina o CRF)
- Diferencias genéticas individuales (Ej. Metabolismo del etanol, sistema serotoninérgico).

Consumo voluntario de alcohol en animales tratados durante la adolescencia con Etanol

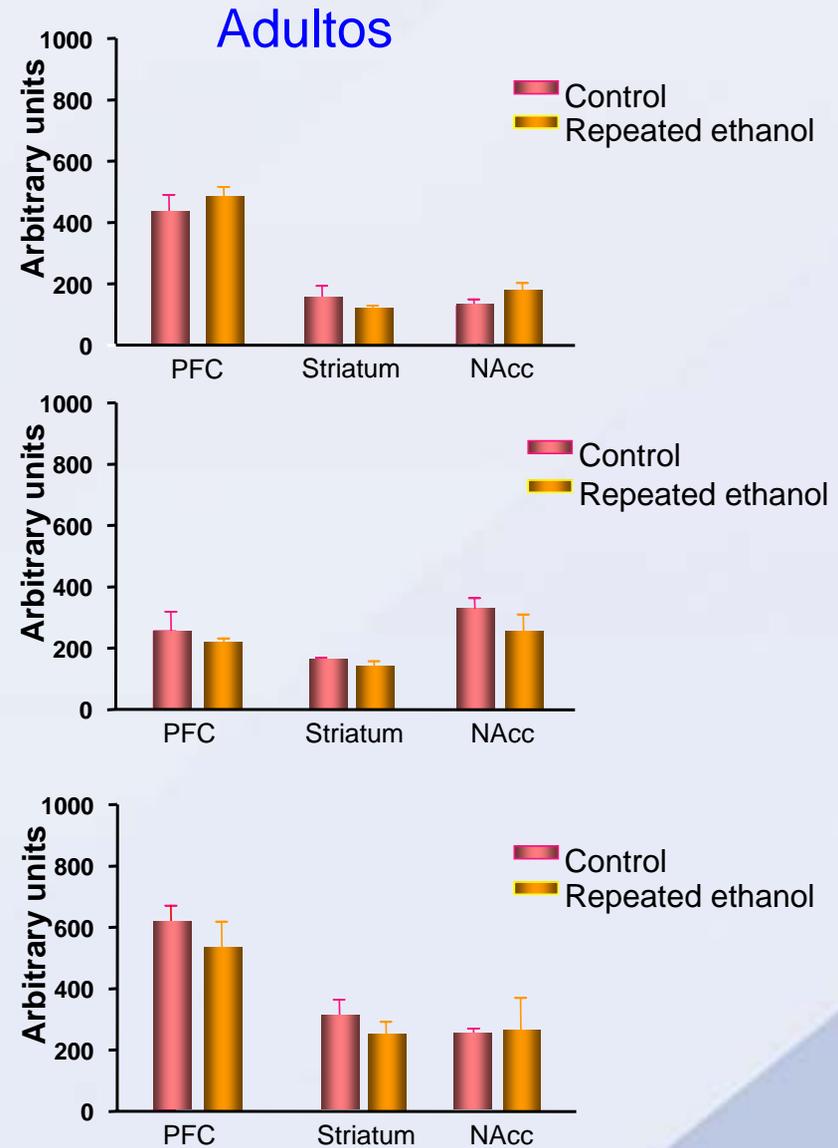
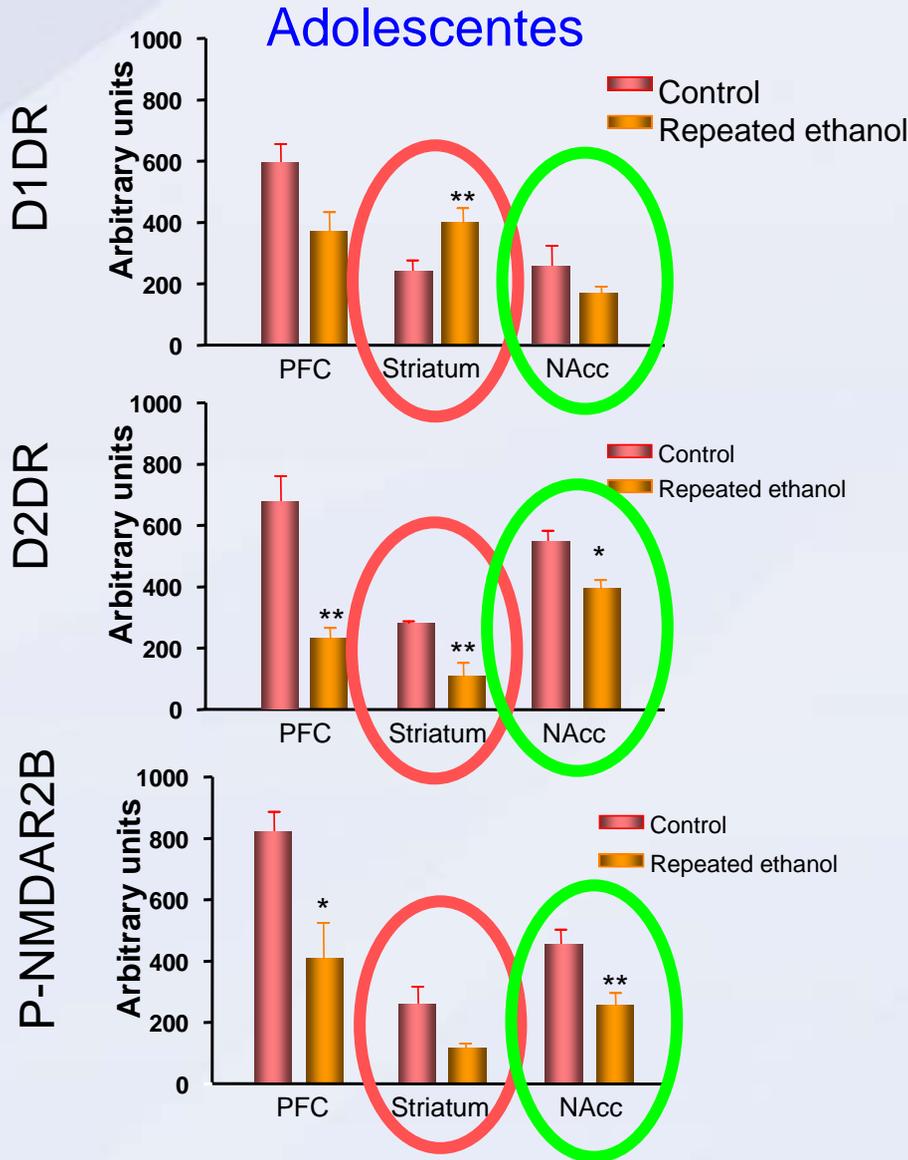
Protocolo Experimental



Sistema corticolímbico dopaminérgico

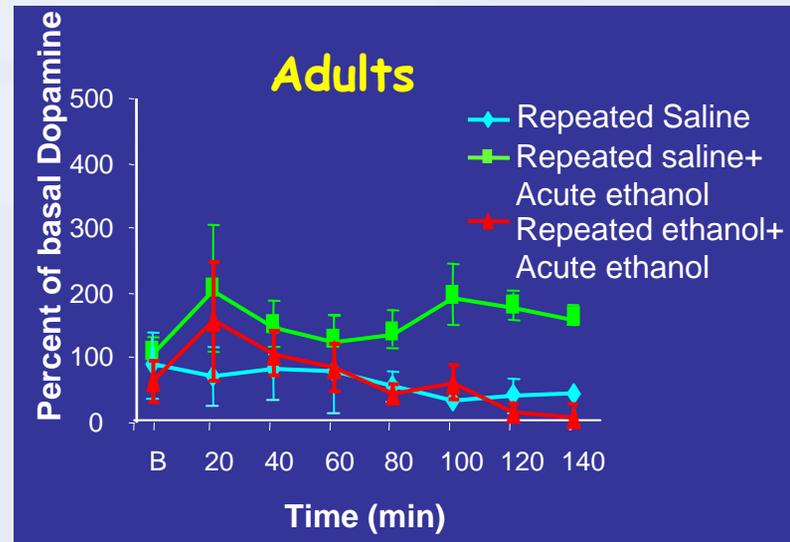
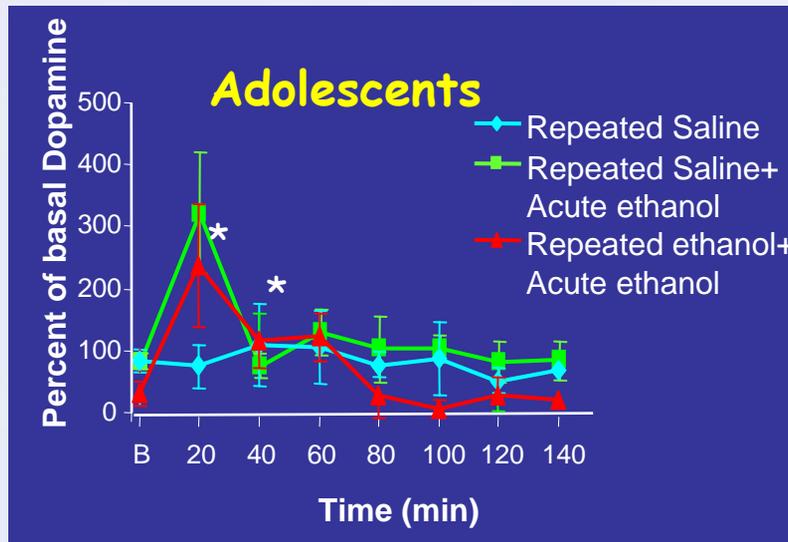
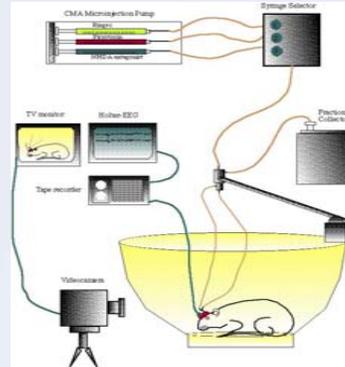
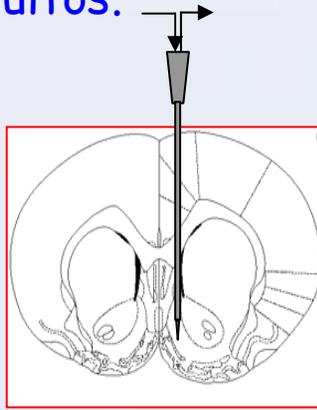
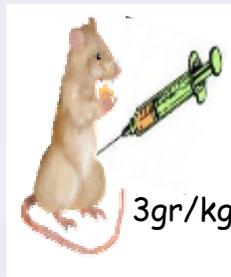


Expresión de los receptores D1DR, D2DR y P-NMDA-R en animales adolescentes y adultos



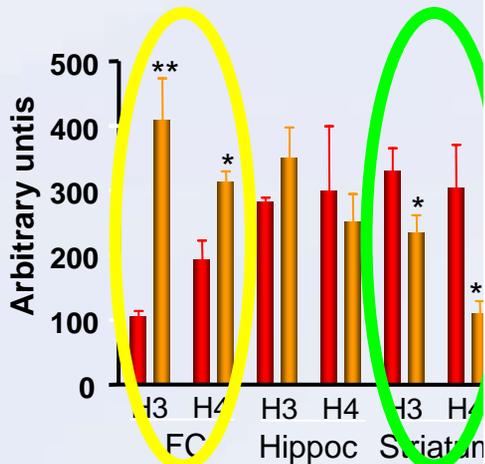
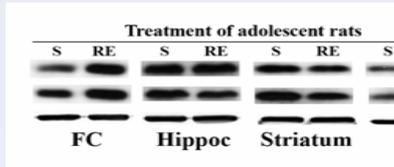
El alcohol induce mayores incrementos de DA en el NAc de los animales adolescentes que en los adultos

La vía dopaminérgica mesolímbica participa en las propiedades de refuerzo que inducen las drogas, incluyendo el alcohol. Hemos investigado si la respuesta dopaminérgica, a una misma dosis de alcohol, es la misma o es diferente en animales adolescente y en adultos.

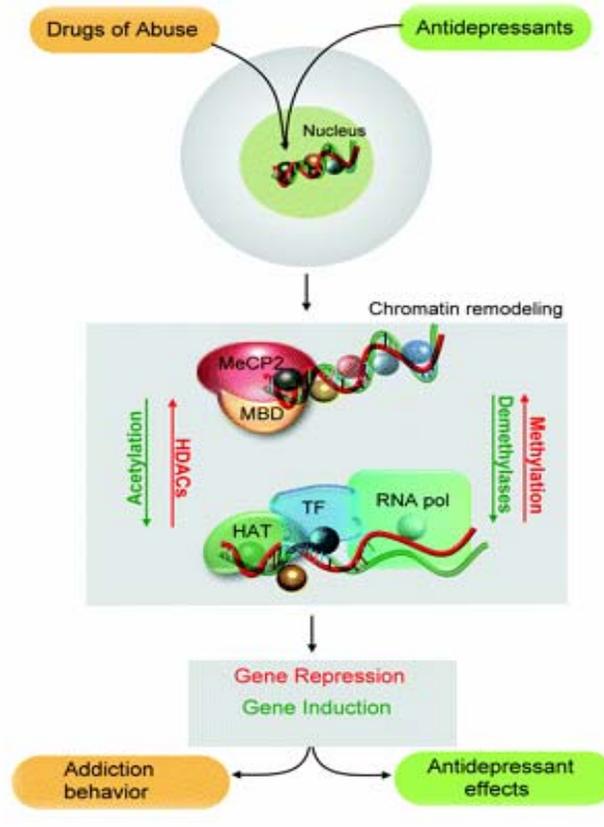


Factores epigenéticos, modificaciones de histonas y adicción

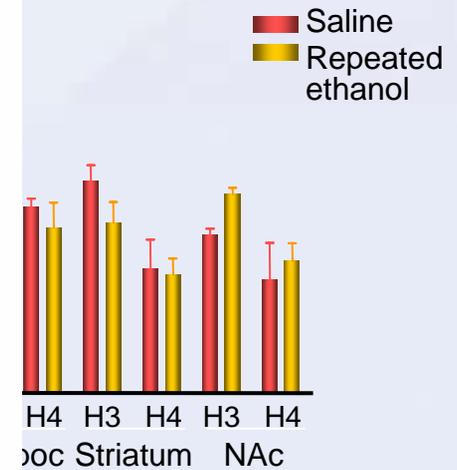
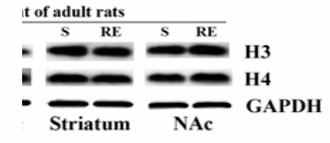
Adolescent



Epigenetic changes



Adults



Conclusiones

- 1 El consumo intermitente de alcohol durante la fase juvenil/adolescente puede causar daño y muerte de células neurales en ciertas regiones cerebrales.
- 2 La toxicidad del etanol podrían alterar la plasticidad cerebral y modificar de forma irreversible ciertas regiones cerebrales en el adolescente.
- 3 La neurotoxicidad inducida por el consumo de alcohol durante la adolescencia se asocia con alteraciones en procesos cognitivos, incluyendo memoria espacial y no espacial y procesos de aprendizaje.
- 4 Las alteraciones cognitivas son permanentes ya que mantienen en animales adultos expuestos durante la adolescencia al alcohol.
- 5 Finalmente, la precocidad en el inicio del consumo de alcohol y de otras drogas, así como el nuevo patrón de consumo que esta adquiriendo la población adolescente y juvenil, puede conllevar a graves problemas relacionados con la adicción al alcohol y el uso de otras drogas



PRINCIPE FELIPE
CENTRO DE INVESTIGACION

Agradecimientos

María Pascual (CIPF, Valencia)

Omar Cauli (CIPF, Valencia)

Jordi Boix (CIPF, Valencia)

José Miñarro (Psicobiología,
Fac. Psicología, Univ. Valencia)

Gracias por vuestra atención

Ayudas



**Dirc. General Drogodependencias, GV
RETICS, Instituto de Salud Carlos III**

