

Síndrome de abstinencia alcohólica: Resultado del estrés oxidativo y desequilibrio neuronal. Estado del arte

María Teresa Díaz-Soto ^{1*}, José Miguel Calderín-Miranda¹

¹ Instituto de Farmacia y Alimentos, Universidad de la Habana. San Lázaro y L. Habana 10 400, Cuba

ABSTRACT

Alcohol withdrawal syndrome: Result of oxidative stress and neuronal imbalance. State of the art.

Alcoholism is a chronic disease that leads to behavioral problems that last during withdrawal. The consumption of ethanol increases the accumulation of Acetaldehyde and Reactive Oxygen Species causing damage to the brain. Two important neurotransmitters involved in neuronal damage are γ -Amino butyric acid (GABA) an inhibitory neurotransmitter and glutamate, the most important excitatory neurotransmitter. GABAergic receptor affections contribute to tolerance and dependence on ethanol and symptoms of hyperexcitability in the withdrawal while the affectations of the glutamatergic NMDA receptor contribute to tolerance and dependence on ethanol as well as to the establishment of withdrawal symptoms. The affectations in the metabolism of Ethanol trigger behavioral alterations since the dysfunction of the enzyme Acetaldehyde dehydrogenase causes accumulation at the brain level of Acetaldehyde, largely responsible for the brain damage caused during alcoholism. In this work, the existing experimental literature in databases such as PubMed and Medline is reviewed systematically and organized by subject, in logical order and starting from basic concepts, about the main elements in the relationship between oxidative stress and neuronal imbalance which form the basis of behavioral problems in the development of addiction and during withdrawal. Our objective is to contribute to clarify the existing knowledge about the relationships between certain biological factors (such as neurotransmitters and indicators of redox imbalance) and the effects of alcohol, highlighting the importance of some risk factors for the development of alcoholism.

Historial del artículo

Recibido: 28 oct 2019

Aceptado: 14 mar 2020

Disponible en línea: 1 may 2020

Palabras clave

Adicción, alcoholismo, estrés oxidativo, estrés nitrosativo, metabolismo del alcohol.

Keywords

Addiction, alcoholism, oxidative stress, nitrosative stress, alcohol metabolism.

Copyright © 2020 por autores y Revista Biomédica.

Este trabajo está licenciado bajo las atribuciones de la *Creative Commons* (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

*Autor para correspondencia:

María Teresa Díaz Soto, Instituto de Farmacia y Alimentos, Universidad de la Habana. San Lázaro y L. Habana 10 400, Cuba Tel.: +5354978238
correo electrónico: teresads@ifal.uh.cu
<http://revistabiomedica.mx>

RESUMEN

El alcoholismo constituye una enfermedad crónica que conlleva a afectaciones conductuales que se prolongan durante la abstinencia. El consumo de etanol incrementa la acumulación de acetaldehído y especies reactivas de oxígeno, provocando daño a nivel cerebral. Dos importantes neurotransmisores involucrados en el daño neuronal son el ácido γ -amino butírico (GABA), un neurotransmisor inhibitorio, y el glutamato, el más importante neurotransmisor excitatorio. Las afectaciones del receptor GABAérgico contribuyen a la tolerancia y dependencia al etanol y síntomas de hiperexcitabilidad durante la abstinencia, mientras que las afectaciones del receptor NMDA glutamatérgico contribuyen a la tolerancia y dependencia al etanol así como al establecimiento de los síntomas de abstinencia. Las afectaciones en el metabolismo del etanol desencadenan alteraciones conductuales, ya que la disfunción de la enzima acetaldehído deshidrogenasa provoca acumulación a nivel cerebral de acetaldehído, responsable en gran medida del daño cerebral ocasionado durante el alcoholismo. En el presente trabajo, se revisa de forma sistemática y organizada por temáticas, en orden lógico y partiendo de conceptos básicos, la literatura experimental existente en bases de datos como PubMed y Medline, acerca de los elementos protagonistas en la relación entre estrés oxidativo y desequilibrio neuronal que constituyen la base de las afectaciones conductuales en el desarrollo de la adicción y durante la abstinencia. Nuestro objetivo es contribuir a clarificar el conocimiento existente acerca de las relaciones entre determinados factores biológicos (como neurotransmisores e indicadores de desequilibrio redox) y los efectos del alcohol, poniendo de manifiesto la importancia de algunos factores de riesgo para el desarrollo del alcoholismo.

INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, el abuso del consumo de etanol está definido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como el causante del 3,2 % de muertes anualmente, la reducción de 12 años de la expectativa de vida y de 4 del total de años de

vida productiva por muerte prematura. Existe gran impacto en el continente americano donde las afectaciones relacionadas con el alcohol representan el 9% de la población total (1). Debido a principios éticos y dificultades experimentales en el estudio del alcoholismo en humanos, una gran cantidad de investigaciones sobre la temática de la intoxicación y dependencia alcohólica se ha realizado en modelos animales. Estos son los más comúnmente usados en las investigaciones sobre el alcoholismo y han permitido comprender la fisiología y la bioquímica, a nivel molecular de un determinado comportamiento que se asemeja al comportamiento asociado con el alcoholismo en humanos (2).

Por otra parte, un criterio de diagnóstico de la dependencia al alcohol es la aparición del síndrome de abstinencia alcohólica (SAA) cuando cesa el consumo de etanol. Muchas investigaciones han usado varios modelos animales para estudiar los mecanismos y manifestaciones del SAA. Numerosos resultados de estos estudios experimentales han demostrado que muchas consecuencias de este síndrome, encontradas en animales, han coincidido con las observadas en humanos. Gran cantidad de signos y síntomas de la AA incluyen alteraciones de la actividad del Sistema Nervioso Autónomo (SNA): postura corporal, anomalías motoras, hiperexcitabilidad del Sistema Nervioso Central (SNC) que incluyen hiperactividad, convulsiones, ansiedad, entre otros (3). La ingestión crónica de altas concentraciones de alcohol puede causar estrés oxidativo que es el resultado de la formación, a través del metabolismo del alcohol, de exceso de radicales libres, acetaldehído, oxidación de lípidos y proteínas y sus productos altamente reactivos (4).

Además, el contenido tanto exógeno como endógeno de antioxidantes en el SNC es muy pobre en comparación con los existentes en otros tejidos. Aductos derivados del metabolismo del etanol han sido encontrados en las mismas áreas del cerebro que presentan alteraciones estructurales y funcionales en consumidores crónicos de etanol (5). En el cerebro, la mitocondria aparece como el principal “blanco” del estrés oxidativo afectado por intoxicación y SAA (6). Durante el SAA hay incremento del radical

anión superóxido y ocurre excesiva transmisión glutamatérgica, lo que aumenta las concentraciones de calcio intracelular y las especies reactivas de oxígeno (7). Los mecanismos por los que el estrés oxidativo contribuye a la toxicidad por el alcohol aún no han sido dilucidados (8).

1.- Alcoholismo: generalidades y mecanismos fisiopatológicos

El alcoholismo consiste en un consumo excesivo de alcohol de forma prolongada con dependencia. Es una enfermedad crónica producida por el consumo incontrolado de bebidas alcohólicas, lo cual interfiere en la salud física, mental, social y/o familiar, así como en las responsabilidades laborales (1-7). El síntoma cardinal del alcoholismo es la dificultad para controlar el consumo de alcohol y guarda relación con el funcionamiento alterado de diversos sistemas de neurotransmisión, entre los cuales se destacan los sistemas glutamatérgico, GABAérgico, dopaminérgico y opioide (8-15).

El alcohol etílico (etanol) es tóxico para la mayoría de los tejidos del organismo. Su consumo crónico y excesivo se ha asociado al desarrollo del síndrome de dependencia al alcohol, pero también a numerosas enfermedades inflamatorias y degenerativas que pueden acabar con la vida de los sujetos que las sufren (16-28).

El síndrome de abstinencia alcohólica es la expresión clínica de la interrupción brusca o disminución de la ingesta de alcohol en un paciente que ha desarrollado dependencia física a este. Se manifiesta típicamente tras 6-24 horas de abstinencia involuntaria, por enfermedades o lesiones, o voluntaria, tras una abstinencia forzada en el curso de una desintoxicación programada (29-30). Los síntomas y signos del SAA pueden agruparse en tres categorías: hiperexcitabilidad del SNC (inquietud, agitación, convulsiones) (31, 32), hiperactividad del sistema nervioso autónomo (náuseas, vómitos, taquicardia, temblores, hipertensión) (82, 83) y alteraciones cognitivas (33-39).

El etanol es una molécula estructuralmente sencilla, de pequeño peso molecular, anfipática y polar. Estas características determinan que su paso

al SNC a través de la barrera hematoencefálica, así como a través de cualquier otra membrana celular, sea sencillo y rápido, lo que propicia una distribución generalizada y prácticamente uniforme en todo tipo de tejidos y ambientes moleculares. Este hecho, con toda probabilidad, es una de las grandes dificultades en el estudio de los mecanismos moleculares a través de los cuales el etanol produce sus acciones en el SNC, incluidos aquellos que resultan en el daño cerebral (DC) derivado de su consumo.

2.- Metabolismo del etanol

La mayor parte del alcohol ingerido es metabolizado a acetaldehído en el hígado mediante los siguientes sistemas:

- 1) Alcohol deshidrogenasa citosólica (ADH)
- 2) Sistema microsomal de oxidación del etanol (MEOS)
- 3) Catalasa de los peroxisomas

Posteriormente, el acetaldehído es oxidado a acetato gracias a la aldehído deshidrogenasa (ALDH). El acetato abandona el hígado y es convertido a Acetilcoenzima A (Acetil-CoA), la cual es metabolizada en la mitocondria al producir finalmente dióxido de carbono y agua (**Figura 1**) (61). Una pequeña fracción del alcohol es eliminada mediante vías no oxidativas, e implican la conjugación del etanol con sustratos endógenos tales como ácidos grasos, fosfolípidos, sulfato o ácido glucurónico. Menos del 10% del alcohol es eliminado por la respiración, el sudor y la orina (62-65). El consumo de etanol es un detonante muy importante para la generación de estrés oxidativo-nitrosativo en el hepatocito y, ya sea a corto o a largo plazo, puede desencadenar la muerte de la célula, el tejido y el organismo en general.

Algunos factores que están involucrados en la generación de estrés oxidativo-nitrosativo por etanol son:

1. Cambios en el estado redox intracelular como resultado del metabolismo oxidativo del etanol
2. Hipoxia celular, porque las alteraciones en el metabolismo redox afectan el consumo de oxígeno y la producción de ATP en la mitocondria (66)

El metabolismo del etanol puede constituir otra fuente de especies reactivas de oxígeno (ERO) y estrés oxidativo, ya que la enzima alcohol deshidrogenasa es la vía fundamental por la que se biotransforma el etanol dando como resultado acetaldehído, el cual provoca la formación del ácido láctico, favoreciéndose la síntesis de ácido grasos y triglicéridos y con ello la generación de ERO.

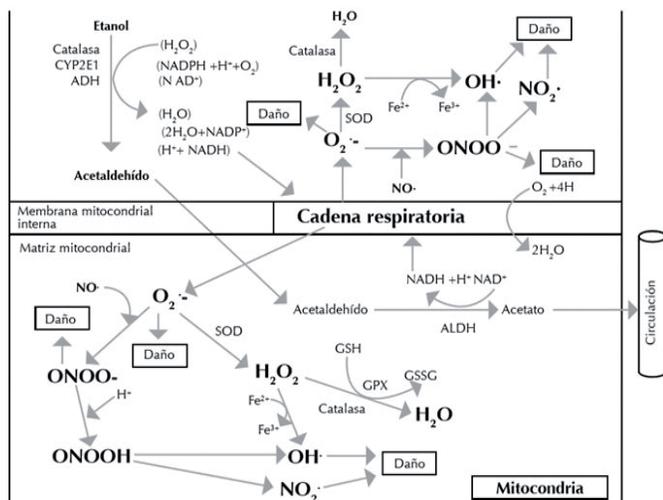


Figura 1. Esquema representativo de la producción de especies reactivas derivadas del oxígeno y del nitrógeno como consecuencia del metabolismo oxidativo del etanol en el hepatocito. SOD: Superóxido dismutasa, GPX: Glutatión peroxidasa, GSH: Glutatión reducido, GSSG: Glutatión oxidado, OH·: radical hidroxilo, $O_2^{\cdot-}$: radical anión superóxido, ON·: óxido nítrico, ONOO·: peroxinitrito, H_2O_2 : peróxido de hidrógeno, ADH: aldehído deshidrogenasa (Imagen adaptada de la referencia 6).

El metabolismo oxidativo del etanol libera pequeñas cantidades de anión superóxido ($O_2^{\cdot-}$) que, en condiciones fisiológicas, son reducidas por enzimas y sustancias antioxidantes. A altas dosis de etanol se produce inducción del CYP2E1 generando grandes cantidades de $O_2^{\cdot-}$. Una consecuencia de la sobreactivación del complejo CYP2E1 es su alto consumo de oxígeno al generar un hipermetabolismo lobular e hipoxia pericentral. Este fenómeno particular produce inducción del factor $NF_{\kappa}B$, incremento de ERO y aumento de la producción de óxido nítrico (NO·) para compensar la hipoxia y, en consecuencia, formación del anión peroxinitrito (ONOO·), aumento de la respiración anaeróbica, acidosis y, finalmente, disminución de los niveles de ATP (Figura 1). El ON

participa en el desarrollo de dependencia física y, en el síndrome de abstinencia, de distintas sustancias adictivas, así como en los efectos neurotóxicos (67). Durante el consumo crónico del etanol, la actividad de la ADH y del sistema microsomal hepático dan lugar a un desequilibrio redox debido a la formación del exceso de NADH alterando la relación $NAD^+/NADH$ en el citosol y en la mitocondria.

La ALDH mitocondrial (ALDH-2) es responsable del metabolismo del acetaldehído y otros aldehídos lipídicos tóxicos. La ALDH clase 2 es una de las enzimas más importantes en la oxidación dependiente de NAD^+ de varios aldehídos formados durante el metabolismo intermediario. Esta enzima exhibe muy baja K_m para el acetaldehído y metaboliza eficientemente el acetaldehído producido durante el metabolismo del etanol. Muchos reportes han evidenciado la inhibición reversible de la actividad de la ALDH por el ON· por reacción de S – nitrosilación. La ALDH-2 puede ser inhibida por el incremento de ERO y ERN posiblemente a través de la modificación de la cisteína en su sitio catalítico. Se ha demostrado que el sitio activo de la ALDH-2 puede ser modificado por mecanismos dependientes e independientes de ON· (68).

La acumulación de acetaldehído genera peroxidación lipídica (POL) dando lugar a un conjunto de metabolitos que son productos finales de daño a lípidos de membranas. Entre estas especies podemos citar al malonildialdehído (MDA) y los 4-hidroxi-alquenos (4-HAL). El acetaldehído es un importante generador de ERO, causa disfunción mitocondrial comprometiendo su propio metabolismo, lo que conlleva a un aumento de acetaldehído y, por lo tanto, generando un círculo vicioso. El etanol atraviesa la barrera hematoencefálica y es hallado en órganos periféricos, así como en el cerebro; sin embargo, el acetaldehído no puede atravesar fácilmente esta barrera por la abundancia de la ALDH-2 en el endotelio capilar y astrocitos. Tras el consumo crónico de etanol, la concentración cerebral de acetaldehído podría incrementarse adicionalmente. Este aumento parece deberse a una reducción de la actividad de la enzima ALDH-2 en el parénquima

hepático y en los vasos sanguíneos cerebrales. Así, aun cuando este fenómeno es transitorio y reversible tras un período de abstinencia, parece claro que el descenso en la actividad de la ALDH redundaría en una mayor concentración de acetaldehído circulante y en una mayor probabilidad de acceso al encéfalo (69). Los efectos del etanol sobre la conducta están determinados fundamentalmente por la presencia de acetaldehído en el SNC, lo cual está estrechamente relacionado con la actividad de la ALDH-2 mitocondrial cerebral (70).

3.- Acetaldehído y daño tisular

Varios estudios han demostrado que el etanol y el acetaldehído no siempre provocan los mismos efectos sobre el comportamiento. Estudios realizados en ratas han demostrado que tanto el etanol como el acetaldehído provocan similares efectos sobre la actividad motora como la locomoción, pero sobre la motivación para el consumo de comida sus efectos difieren en dependencia de cómo fueron administrados. Se ha demostrado que, aunque existe una relativa eficacia y potencia de ambas sustancias cuando son administradas en el cerebro, no ocurre así cuando son administradas a nivel periférico. El acetaldehído muestra efectos más potentes que el etanol (71-76). El metabolismo del etanol y el estrés oxidativo asociado producen una serie de compuestos de alta reactividad, capaces de unirse a un gran número de residuos proteicos. El resultado de estas uniones es la generación de nuevas entidades bioquímicas que, de forma genérica, reciben el nombre de aductos.

Estos aductos, según su composición, pueden clasificarse en cuatro grandes grupos:

1. Aductos derivados del acetaldehído, que provienen de la formación de enlaces entre el acetaldehído y residuos lisina o grupos amino de distintas proteínas. Estos enlaces pueden ser covalentes o no covalentes, lo que determina la estabilidad del aducto formado.
2. Algunos productos aldehídicos derivados de la peroxidación lipídica, como el malonildialdehído (MDA) o el 4-hidroximenal, también son capaces de formar aductos con proteínas.

3. También se ha documentado la formación de aductos mixtos o híbridos, que son aquellos formados por la unión de acetaldehído y malonildialdehído a un mismo sustrato.

4. En presencia de átomos de hierro, los radicales hidroxietilos formados en la oxidación del etanol pueden formar aductos con proteínas.

La unión de grupos aldehído a una biomolécula resulta en una alteración estructural y, consecuentemente, una alteración funcional de dichos sustratos. Así, se ha descrito que, tras su unión con moléculas de acetaldehído (formación de aductos), la actividad de algunas enzimas se reduce o, incluso, se inhibe (77, 78). El metabolismo del etanol y la consecuente formación de aductos en el SNC están implicados en los efectos tóxicos del etanol en otros órganos y tejidos y en la generación de alteraciones en el cerebro (79).

La propuesta de que el acetaldehído pudiera estar implicado en las reacciones de euforia sugiere la posibilidad de que sea el acetaldehído propiamente el que esté promoviendo el consumo de alcohol. En animales, las pruebas más directas de la implicación del acetaldehído en los efectos reforzantes del etanol son las aportadas por paradigmas en que se permite a los sujetos la autoadministración de acetaldehído. La preferencia por el etanol y su consumo se incrementan tras la administración crónica intracerebro-ventricular de acetaldehído. En poblaciones caucásicas, se ha demostrado una asociación entre niveles elevados de acetaldehído y respuesta de *flushing* (enrojecimiento de la cara como consecuencia de afectaciones vasculares causadas por altas concentraciones de acetaldehído) en individuos con antecedentes familiares de alcoholismo (80-82). El mecanismo por el que el AA produce el DC es complejo (83, 84).

El acetaldehído formado en el SNC implica mecanismos de reforzamiento de consumo de etanol por afectación de neurotransmisores (85). Por su simplicidad estructural, se descarta la idea de que interactúe con algún receptor neuronal, ya que presenta en su estructura un grupo carbonilo que puede reaccionar con grupos nucleofílicos. También es capaz de formar aductos con diferentes enzimas e

inhibir su actividad. Así, el acetaldehído puede formar aductos (estables o inestables) con lípidos, ácidos nucleicos y proteínas; estos aductos pueden formar complejos con dopamina y noradrenalina, llamados tetraisoquinolinas, o pueden formar complejos con serotonina, llamados tetrahidrocarbólicas; ambos complejos aumentan la preferencia por etanol y pueden inhibir competitivamente la MAO y la COMT (86).

El acetaldehído puede provocar alteración de la unión entre el GABA, el glutamato y la acetilcolina con sus receptores; asimismo, puede aumentar la liberación de noradrenalina, 5-HT y dopamina (87). Se ha demostrado la capacidad del acetaldehído para promover diferentes efectos en los sistemas clásicos de neurotransmisión, así como en los sistemas de neurotransmisión mediados por neuropéptidos (88, 89). El acetaldehído promueve la liberación de noradrenalina en las terminales de las neuronas noradrenérgicas del sistema nervioso periférico. También ocurriría lo mismo con los neurotransmisores serotonina y dopamina (90). El acetaldehído mimetiza el incremento de 3,4-dihidroxifenilacetaldehído (DOPAC) inducido por etanol en el cuerpo estriado. Se ha demostrado un vínculo entre niveles elevados de acetaldehído y catecolaminas (epinefrina y norepinefrina) en individuos asiáticos con respuesta de *flushing* durante la intoxicación alcohólica (91, 92).

Se ha demostrado, también, que el acetaldehído es capaz de promover la liberación de endorfinas en cultivos celulares hipotalámicos. El *flushing* y la inhibición de la ALDH también han sido asociados con la liberación de péptidos. A su vez, se ha observado que la Naloxona inhibe el *flushing* producido por la Clorpropamida (93-95).

4.- Aldehído deshidrogenasa en SNC

El metabolismo central del etanol fue motivo de discusión por varios investigadores durante la década de los 90 del pasado siglo. Numerosos estudios demostraron la presencia de las enzimas ADH y ALDH a nivel del SNC. En 1991 se demostró que la ALDH está ampliamente distribuida en el cerebro; las neuronas de ALDH se reparten de

la siguiente forma: 40 % en el núcleo arqueado hipotalámico y 88 % en las células cerebrales de Purkinje. Se ha demostrado que las neuronas de la ALDH mitocondrial se encuentran en todas las regiones cerebrales (96). La ALDH cerebral tiene un papel importante relacionado con el metabolismo de aldehídos presentes en el Síndrome de Abstinencia Alcohólica (SAA) como son MDA, acetaldehído y DOPAC, en condiciones donde se favorece el metabolismo de la dopamina y, con ello, la formación de DOPAC; su actividad puede ser inhibida, lo que implica aumento en las concentraciones de aldehídos tóxicos a nivel del SNC con las consecuentes afectaciones conductuales características del SAA (97-99).

El consumo crónico de etanol modifica la estructura y el funcionamiento cerebral y produce una reducción del rendimiento cognitivo. En la actualidad, persiste una importante controversia acerca de cuándo se inician estos efectos tóxicos, si durante la misma intoxicación o en los períodos de abstinencia. Los modelos teóricos que sitúan el inicio del daño en los períodos de abstinencia proponen que este no se debería tanto a las acciones del etanol propiamente dicho, sino a las desregulaciones que se producen en su ausencia tras la interrupción de su consumo continuado (40).

5.- Consecuencias neuronales causadas por el alcoholismo

5.1 Transmisión glutamatérgica

Numerosos estudios señalan que el daño al SNC puede ser el resultado de la hiperactividad del sistema glutamatérgico que se observa durante el síndrome de retirada. Así, el consumo crónico de etanol produce una inhibición continuada sobre el receptor NMDA, que se compensa mediante una regulación al alza tras su retirada.

Estos cambios suponen un mecanismo homeostático que permite un nuevo equilibrio fisiológico para el funcionamiento celular. Sin embargo, durante el síndrome de abstinencia, la desaparición del etanol produce un nuevo desequilibrio, en el que la elevada liberación de glutamato y el consiguiente aumento

en la concentración intracelular de calcio propician un aumento en la excitabilidad neuronal, tan elevado que puede conducir a daño o muerte celular (excitotoxicidad). Este proceso de excitotoxicidad pudiera ser el mecanismo implicado en el DC producido por el consumo de etanol (41).

Para apoyar esta propuesta cabe citar el hecho de que, al menos en preparaciones *in vitro*, el etanol puede evitar la aparición de algunos de estos índices de hiperexcitabilidad glutamatérgica. Además, existen indicios de que el antagonista glutamatérgico MK801 reduce los efectos teratogénicos asociados al síndrome de retirada del etanol en ratas recién nacidas. En este mismo sentido, se pueden interpretar los datos que muestran que el Acamprosato, un fármaco que en estudios *in vitro* reduce la hiperactivación glutamatérgica, asociada al síndrome de retirada alcohólica, produce una mejora en algunos de sus índices clínicos, incluidos diferentes síntomas neurológicos. Sin embargo, también se ha demostrado la existencia de procesos neurotóxicos tras el consumo crónico de etanol en animales que nunca han experimentado un síndrome de abstinencia. La intoxicación prolongada también inhibe la función del receptor tipo NMDA, lo que favorece las alteraciones de la función cognoscitiva y del aprendizaje observadas en la intoxicación. La abstinencia alcohólica invierte la inhibición del receptor NMDA y la aparición de síntomas y signos de hiperexcitabilidad.

El glutamato es una potente neurotoxina y su toxicidad está mediada por especies reactivas de oxígeno (ERO). Existen evidencias de que la función glutamatérgica incrementada en la amígdala basolateral puede contribuir a la ansiedad relacionada con la AA. Varios autores sugieren que los receptores glutamatérgicos ionotrópicos tipo Kainato están inhibidos por el consumo agudo de concentraciones tóxicas de etanol. Esta sensibilidad sugiere la contribución de estos receptores al incremento de la función glutamatérgica que se observa durante la exposición crónica (42-44).

5.2 Transmisión GABAérgica

El alcohol potencia la neurotransmisión inhibitoria mediante estímulo del receptor tipo A del GABA, lo cual contribuye a los efectos sedantes y ansiolíticos que se observan durante la intoxicación. Este receptor se autorregula durante el consumo crónico de alcohol, lo que disminuye su función y explica muchos de los síntomas de hiperexcitabilidad que aparecen tras la abstinencia. La administración crónica de etanol induce tolerancia funcional del receptor GABA_A sin reducir el número de canales de cloruro abiertos por el GABA. Muchos estudios han demostrado que la administración crónica de etanol altera la expresión de varias subunidades del receptor GABA_A al provocar modificaciones en la ensambladura de las subunidades del canal, contribuyendo, así, a los cambios de unión y función con el ligando. Otros estudios sugieren que la administración crónica de etanol provoca un desacoplamiento funcional en el sitio de reconocimiento del GABA y las benzodiazepinas (45, 46).

5.3 Transmisión dopaminérgica

La supresión de la ingesta alcohólica también estimula la transmisión dopaminérgica, que podría ser responsable de las alucinaciones, y la noradrenérgica; ambas contribuyen a la hiperactividad simpática. La dopamina tiene un papel importante en los trastornos presentes tanto durante el consumo crónico de etanol como en el SAA, lo cual se puede explicar teniendo en cuenta que su metabolismo da como resultado la formación del 3,4-dihidroxifenilacetaldehído (DOPAC), el cual puede provocar inhibición de la aldehído deshidrogenasa mediante la formación de enlaces covalentes. Esto implica que disminuye el metabolismo de aldehídos como el acetaldehído y MDA. Por otra parte, el DOPAC, en presencia de H₂O₂, facilita la formación de OH· (47, 48). Todos estos eventos conllevan a importante daño cerebral y, por lo tanto, a consecuencias conductuales (49).

6.- Síndrome de abstinencia alcohólica (SAA)

El SAA es la expresión clínica de la interrupción brusca o disminución de la ingesta de alcohol

en un paciente que ha desarrollado dependencia física a este. Se manifiesta típicamente tras 6-24 horas de abstinencia de forma involuntaria si esta viene dada por enfermedades o lesiones, o voluntaria tras una abstinencia forzada en el curso de una desintoxicación programada (29, 30). Los síntomas y signos del SAA pueden agruparse en tres categorías: hiperexcitabilidad del sistema nervioso central (inquietud, agitación, convulsiones) (31, 32), hiperactividad del sistema nervioso autónomo (náuseas, vómitos, taquicardia, temblores, hipertensión) (82, 83) y alteraciones cognitivas (33-39). La ALDH cerebral tiene un papel importante relacionado con el metabolismo de aldehídos presentes en el SAA, como son el MDA, acetaldehído y DOPAC, en condiciones donde se favorece el metabolismo de la dopamina y, con ello, la formación de DOPAC; su actividad puede ser inhibida, lo que implica aumento en las concentraciones de aldehídos tóxicos a nivel del SNC con las consecuentes afectaciones conductuales características del SAA (97- 99).

7.- Estrés oxidativo en el SAA

Los sistemas antioxidantes en el SNC son de baja potencia en comparación con otros tejidos, lo que hace al cerebro (fundamentalmente, corteza, cerebelo, hipotálamo, estriatum y médula espinal) particularmente sensibles al daño por ERO. De destacar es que estas regiones rigen las funciones básicas del cerebro (físicas y cognitivas); la producción de ERO ha estado muy implicada en numerosas alteraciones patológicas del SNC, incluyendo las degenerativas (50). Se ha estimado que un 10 % de los sujetos alcohólicos poseen un síndrome orgánico cerebral bien establecido. Además, los estudios *post mortem* han demostrado que existe algún nivel de atrofia o pérdida neuronal en aproximadamente el 40 % de los alcohólicos (51).

El consumo crónico de etanol provoca que se desencadenen alteraciones en varios sistemas de neurotransmisores, dentro de los cuales se encuentran dopamina, serotonina, GABA y glutamato. Se produce estimulación de receptores

opiáceos (μ y δ), lo cual produce liberación elevada de dopamina, que causa una estimulación excesiva de los receptores dopaminérgicos del tipo 2 (D2) que estimula la necesidad del consumo descontrolado de etanol (**Figura 1**).

La dopamina y las aminas en general son la fuente más importante de ERO en el organismo. Por cada mol de amina oxidado, se forma un mol de peróxido de hidrógeno. La autooxidación de la dopamina conduce a la producción de semiquinonas que son, por sí mismas, tóxicas y pueden además generar radicales libres. Pero es aún más decisivo el metabolismo enzimático de la dopamina, que conduce no solo a la producción de metabolitos desaminados como el ácido homovanílico o el 3,4-dihidroxifenilacético (DOPAC), sino también a la formación de potentes oxidantes celulares como el H_2O_2 y el $OH\cdot$. En condiciones normales, el H_2O_2 es inactivado por el glutatión (GSH) en una reacción catalizada por la enzima glutatión peroxidasa. Pero si este sistema del GSH no funciona bien, el H_2O_2 puede transformarse en el radical $OH\cdot$, que desencadena, así, la peroxidación lipídica de la membrana y la muerte celular (52-58).

Por otra parte, existe una estimulación de receptores serotoninérgicos (por el propio etanol) los cuales contribuyen también al desarrollo de la conducta adictiva y al aumento del estrés oxidativo (59). Simultáneamente, se produce un desequilibrio entre las transmisiones GABAérgica y glutamatérgica manifestándose una disminución de la primera y un aumento de la transmisión de glutamato mediado por excesiva estimulación del receptor N-metil D-aspartato (NMDA), lo cual implica aumento en las concentraciones de calcio intracelular, segundo mensajero que provoca que se desencadenen diferentes eventos: activación de proteasas, endonucleasas y fosfolipasas, produciéndose daño neuronal. Otra consecuencia importante del aumento intracelular de calcio es la activación de la óxido nítrico sintasa, que forma óxido nítrico en cantidades excesivas, molécula que ha sido involucrada en los mecanismos de dependencia y tolerancia a drogas (60) (**Figura 2**).

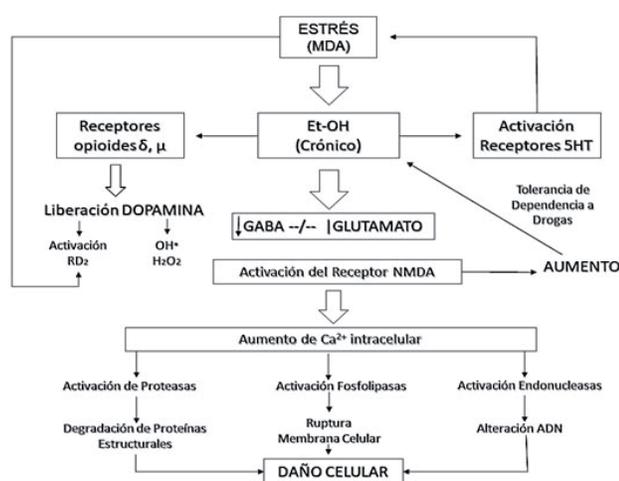


Figura 2. Eventos asociados al consumo de etanol, el desequilibrio neuronal y el estrés oxidativo. OH•: radical hidroxilo, H₂O₂: peróxido de hidrógeno, RD2: receptor dopaminérgico tipo 2, 5HT: receptores serotoninérgicos (Imagen desarrollado por los autores).

CONCLUSIONES

A partir de la revisión analizada, es posible concluir que el alcoholismo es una enfermedad crónica que se caracteriza por un consumo incontrolado y excesivo de etanol, lo que implica desequilibrio neuronal, manifestado en aumento de transmisiones que afectan significativamente la conducta; tales son la transmisión dopaminérgica, asociada al placer, y la glutamatérgica, asociada a la pérdida del control en cuanto al consumo. En este contexto, una transmisión afectada significativamente es la GABAérgica, que durante el proceso de adicción transita por diferentes estadios y en el alcoholismo está disminuida. Este desequilibrio neuronal desencadena una alteración redox a nivel del SNC como consecuencia del metabolismo alterado de los neurotransmisores, lo cual tiene estrecha relación con las afectaciones metabólicas que provoca el alcoholismo. Afectaciones representadas, fundamentalmente, en el daño que ocurre a nivel hepático y del SNC en la actividad de la enzima aldehído deshidrogenasa 2, lo que implica aumento de aldehídos como el MDA y el acetaldehído. La acumulación de ambos en el SNC provoca desequilibrio del estado redox, asociado a disminución de marcadores de protección

(SOD, CAT y glutatión peroxidasa) y aumento de marcadores de daño (HO•, H₂O₂, ON). Por todo lo anterior, es posible afirmar que el alcoholismo se caracteriza tanto por desequilibrio neuronal como por desequilibrio redox, lo que constituye la base de posibles blancos terapéuticos en el tratamiento de esta adicción.

REFERENCIAS

1. Roerecke M, Rehm J. Alcohol intake revisited: risks and benefits. *Curr. Atheroscler Rep.* 2012; 14: 556-562. DOI: 10.1007/s11883-012-0277-5.
2. Roerecke M, Rehm J. Alcohol use disorders and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Addiction.* 2013; 108: 1562-1578. DOI: 10.1111/add.12231
3. Zeisser C, Stockwell TR, Chikritzhs T, Cherpitel C, Ye Y, Gardner C. A systematic review and meta-analysis of alcohol consumption and injury risk as a function of study design and recall period. *Alcohol Clin Exp Res.* 2013; 37 Suppl 1:E1-E8. DOI: 10.1111/j.1530-0277.2012.01919.x.
4. Drake MT, Murad MH, Mauck KF, Lane MA, Undavalli C, Elraiyah T, et al. Clinical review. Risk factors for low bone mass-related fractures in men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: 1861-1870. DOI: 10.1210/jc.2011-3058.
5. Rebollo-García D, Granados-Moreno DL, González-Vargas PO. Perspectivas del síndrome de supresión ética: tratamiento a la mexicana. *Med Int Méx.* 2018 julio-agosto;34(4):582-593. DOI: <https://10.24245/mim.v34i4.2086>.
6. Hernández-Rodríguez S, Gutiérrez-Salinas J, García Ortiz L, Mondragón-Terán P y col. Estrés oxidativo y nitrosativo como mecanismo de daño al hepatocito producido por el metabolismo del etanol. *Med Int Mex.* 2014;30:295-30. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=49624>.
7. Guardia Serecigni, J. La reducción del consumo de alcohol. Un nuevo objetivo en el tratamiento del alcoholismo de baja gravedad. *Adicciones.* 2015, 27, 3-7. http://www.enlinea.cij.gob.mx/Cursos/Hospitalizacion/pdf/ALCOH_GRAV
8. Rehm J. The Risks Associated With Alcohol Use and Alcoholism. *Alcohol Res Health.* 2011; 34: 135-143. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3307043/>
9. Hermens DF, Lagopoulos J, Tobias-Webb J, De RT, Dore G, Juckes L, et al. Pathways to alcohol-induced brain impairment in young people: a review. *Cortex.* 2013; 49: 3-17. DOI: 10.1016/j.cortex.2012.05.021.
10. Espert R, Gadea M. Neurobiología del alcoholismo. Bases bioquímicas y neurobiológicas de la adicción al

- alcohol. En: Monografía sobre el alcoholismo. Barcelona: Socidrogalcohol. 2012. p. 75-120. http://ibdigital.uib.es/greenstone/collect/portal_social/index/assoc/socidrogalcohol0/004.dir/socidrogalcohol0004.pdf.
11. Heinz AJ, Beck A, Meyer-Lindenberg A, Sterzer P, Heinz A. Cognitive and neurobiological mechanisms of alcohol-related aggression. *Nat Rev Neurosci*. 2011; 12: 400-413. DOI: 10.1038/nrn3042.
 12. Mattisson C, Bogren M, Ojehagen A, Nordstrom G, Horstmann V. Mortality in alcohol use disorder in the Lund by Community Cohort--a 50 year follow-up. *Drug Alcohol Depend*. 2011; 118: 141-147. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2011.03.008>.
 13. Alfonso-Loeches S, Guerri C. Molecular and behavioral aspects of the actions of alcohol on the adult and developing brain. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2011; 48: 19-47. DOI: 10.3109/10408363.2011.580567.
 14. Roerecke M, Rehm J. Alcohol intake revisited: risks and benefits. *Curr Atheroscler Rep*. 2012; 14: 556-562. DOI: 10.1007/s11883-012-0277-5.
 15. Pascual F. Conceptos y diagnóstico del alcoholismo. En: Monografía sobre el alcoholismo. Barcelona: Socidrogalcohol. 2012. p. 121-142. 11. http://ibdigital.uib.es/greenstone/collect/portal_social/index/assoc/socidrogalcohol0/004.dir/socidrogalcohol0004.pdf.
 16. Climent B, Gago N, Llerena G, González V. Patología médica asociada al consumo perjudicial de alcohol. En: Monografía sobre el alcoholismo. Barcelona: Socidrogalcohol. 2012. p. 181-218. http://ibdigital.uib.es/greenstone/collect/portal_social/index/assoc/socidrogalcohol0/004.dir/socidrogalcohol0004.pdf.
 17. Ebrahim IO, Shapiro CM, Williams AJ, Fenwick PB. Alcohol and sleep I: effects on normal sleep. *Alcohol Clin Exp Res*. 2013; 37:539-549. DOI:10.1111/acer.12006.
 18. Zaaza A, Bella AJ, Shamloul R. Drug addiction and sexual dysfunction. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013; 42: 585-592. DOI: 10.1016/j.ecl.2013.06.003.
 19. Li Y, Mao Y, Zhang Y, Cai S, Chen G, Ding Y, et al. Alcohol drinking and upper aerodigestive tract cancer mortality: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol*. 2014; 50: 269-275. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2013.12.015.
 20. Freynhagen R, Backonja M. Pregabalin for the treatment of drug and alcohol withdrawal symptoms: A comprehensive review. *CNS Drugs* 2016; 30:1191-1200. DOI: 10.1007/s40263-016-0390-z.
 21. Tramacere I, Negri E, Bagnardi V, Garavello W, Rota M, Scotti L, et al. A meta-analysis of alcohol drinking and oral and pharyngeal cancers. Part 1: overall results and dose-risk relation. *Oral Oncol*. 2010; 46: 497-503. DOI:10.1016/j.oraloncology.2010.03.024
 22. Roerecke M, Rehm J. Cause-specific mortality risk in alcohol use disorder treatment patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2014, 43:906-919. DOI: 0.1093/ije/dyu018
 23. Schmidt KJ, Doshi MR, et al. Treatment of severe alcohol withdrawal. *Ann Pharmacother*. 2016;50(5): 389-401. DOI: 10.1177/1060028016629161.
 24. Danielsson AK, Wennberg P, Hibell B, Romelsjo A. Alcohol use, heavy episodic drinking and subsequent problems among adolescents in 23 European countries: does the prevention paradox apply? *Addiction*. 2012; 107: 71-80. DOI: 10.1111/j.1360-0443.2011.03537.x.
 25. Ridley NJ, Draper B, Withall A. Alcohol-related dementia: an update of the evidence. *Alzheimers Res Ther*. 2013; 25,5: 3. DOI: 10.1186/alzrt157.
 26. Weintraub SJ. Diazepam in the treatment of moderate to severe alcohol withdrawal. *CNS Drugs*. 2017; 31: 87-95. DOI: 10.1007/s40263-016-0403-y.
 27. Jin M, Cai S, Guo J, Zhu Y, Li M, Yu Y, et al. Alcohol drinking and all cancer mortality: a meta-analysis. *Ann Oncol*. 2013; 24: 807-816. DOI: 10.1093/annonc/mds508.
 28. Pelucchi C, Tramacere I, Boffetta P, Negri E, La Vecchia C. Alcohol consumption and cancer risk. *Nutr Cancer*. 2011; 63: 983-990. DOI: 10.1080/01635581.2011.596642.
 29. Cuomo R, Andreozzi P, Zito FP. Alcoholic beverages and carbonated soft drinks: consumption and gastrointestinal cancer risks. *Cancer Treat Res*. 2014; 159: 97-120. DOI: 10.1007/978-3-642-38007-5_7.
 30. Varela-Rey M, Woodhoo A, Martinez-Chantar ML, Mato JM, Lu SC. Alcohol, DNA methylation, and cancer. *Alcohol Res*. 2013; 35: 25-35. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3860423/>.
 31. Bay B, Kesmodel US. Prenatal alcohol exposure - a systematic review of the effects on child motor function. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011; 90: 210-226. DOI: 10.1111/j.1600-0412.2010.01039.x.
 32. Brotherton AL, Hamilton EP, et al. Propofol for treatment of refractory alcohol withdrawal syndrome: a review of the literature. *Pharmacotherapy*. 2016;36(4):433-442. DOI: 10.1002/phar.1726.
 33. Brenaut E, Horreau C, Pouplard C, Barnette T, Paul C, Richard MA, et al. Alcohol consumption and psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013; 27 Suppl 3: 30-35. DOI: 10.1111/jdv.12164.
 34. Farkas A, Kemeny L. Alcohol, liver, systemic inflammation and skin: a focus on patients with psoriasis. *Skin Pharmacol Physiol*. 2013; 26: 119-126. DOI: 10.1159/000348865.
 35. Wong A, Benedict NJ, Armahizer MJ, et al. Evaluation of adjunctive ketamine to benzodiazepines for management of alcohol withdrawal syndrome. *Ann Pharmacother*. 2015; 49: 14-19. DOI: 10.1177/1060028014555859.
 36. Alcoholismo. Guías Clínicas Basadas en la Evidencia Científica. Socidrogalcohol, España, 2007; 15-18.

- <http://www.descentralizadrogas.gov.co/wp-content/uploads/2015/02/Alcoholismo-Guias-clinicas-basadas-en-evidencia.pdf>
37. Rehm JT, Shield KD, Rehm MX, Gmel G, Frick U. Alcohol consumption, alcohol dependence and attributable burden of disease in Europe. Potential gains from effective interventions for alcohol dependence. Toronto: Centre for Addiction and Mental Health (CAMH); 2012. Disponible en: http://amphoraproject.net/w2box/data/AMPHORAREports/CAMH_Alcohol_Report_Europe_2012.pdf
 38. Bye EK, Rossow I. The impact of drinking pattern on alcohol-related violence among adolescents: An international comparative analysis. *Drug Alcohol Rev.* 2010; 29: 131-13. DOI: 10.1111/j.1465-3362.2009.00117.x.
 39. Siciliano V, Mezzasalma L, Lorenzoni V, Pieroni S, Molinaro S. Evaluation of drinking patterns and their impact on alcohol-related aggression: a national survey of adolescent behaviours. *BMC Public Health.* 2013; 13: 950. DOI: 10.1186/1471-2458-13-950.
 40. Roerecke M, Rehm J. Irregular heavy drinking occasions and risk of ischemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 2010; 171: 633-644. DOI: 10.1093/aje/kwp451.
 41. Carnevale R, Nocella C. Alcohol and cardiovascular disease: still unresolved underlying mechanisms. *Vascul Pharmacol.* 2012; 57: 69-71. DOI: 10.1016/j.vph.2012.06.005.
 42. Pereiro C. Manual de Adicciones para Médicos Especialistas en Formación. *Socidrogalcohol.* España, 2009; 3494:505-506. <http://www.fundacioncsz.org/ArchivosPublicaciones/243.pdf>
 43. Ridley NJ, Draper B, Withall A. Alcohol-related dementia: an update of the evidence. *Alzheimers Res Ther.* 2013; 25: 3. DOI: 10.1186/alzrt157.
 44. Hermens DF, Lagopoulos J, Tobias-Webb J, De RT, Dore G, Juckes L, et al. Pathways to alcohol-induced brain impairment in young people: a review. *Cortex.* 2013; 49: 3-17. DOI: 10.1016/j.cortex.2012.05.021.
 45. Campos J, Roca L, Gude F, Gonzalez-Quintela A. Long-term mortality of patients admitted to the hospital with alcohol withdrawal syndrome. *Alcohol Clin Exp Res.* 2011; 35: 1180-118654.
 46. Caputo F, Vignoli T, Leggio L, Addolorato G, Zoli G, Bernardi M. Alcohol use disorders in the elderly: a brief overview from epidemiology to treatment options. *Exp Gerontol.* 2012; 47: 411-416. DOI: 10.1016/j.exger.2012.03.019.
 47. Anderson P. The impact of alcohol in health. En: *Alcohol in the European Union Consumption, harm and policy approaches.* Copenhagen: World Health Organization Regional Office for Europe; 2012.p.5-9. Disponible en: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0003/160680/e96457.pdf.
 48. Squeglia LM, Schweinsburg AD, Pulido C, Tapert SF. Adolescent binge drinking linked to abnormal spatial working memory brain activation: differential gender effects. *Alcohol Clin Exp Res.* 2011; 35: 1831-1841. DOI: 10.1111/j.1530-0277.2011.01527.x.
 49. Koob G. *Neurobiology of Addiction.* Focus. 2011; Volume 9, Issue 1:55-65. <https://doi.org/10.1176/foc.9.1.foc55>.
 50. Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology.* 2010, 35(1):217-38. DOI: 10.1038/npp.2009.110.
 51. Schuckit, M.A. Tipp, J.E. Reich, T. Hesselbrock, V.M. and Bucholz, K.K. The histories of withdrawal convulsions and delirium tremens in 1648 alcohol dependent subjects. *Addiction.* 1995, 90:1335-1347. DOI: 10.1046/j.1360-0443.1995.901013355.x.
 52. Finn D, Crabb J. Exploring Alcohol Withdrawal Syndrome. *Alcohol Health and Research World,* 1997, Vol 21:149:156. PMID:PMC6826827.
 53. Oviedo H, Arboleda P. Fisiopatología y Tratamiento del Síndrome de Abstinencia de Alcohol. *Universitas Médica,* 2006, Vol 21: 112-120. Pontificia Universidad Javeriana de Barranquilla, Colombia. <https://www.redalyc.org/pdf/2310/231018675002.pdf>.
 54. Davis M. The role of GABAA receptors in mediating the effects of alcohol in the central nervous system. *J Psychiatry Neurosci.* 2003 July; 28(4): 263-274. PMID: PMC165791
 55. Rengifo A, Tapiero C, Spinel C. Receptores GABA A (ácido –aminobutírico) y su relación con la dependencia al alcohol, *Ingeniería y Ciencia,* 2005, 1(1): 77-96. <https://www.redalyc.org/pdf/835/83510106.pdf>.
 56. Vetreno RP, Hall JM, Savage LM. Alcohol-related amnesia and dementia: animal models have revealed the contributions of different etiological factors on neuropathology, neurochemical dysfunction and cognitive impairment. *Neurobiol Learn Mem.* 2011; 96: 596-608. DOI: 10.1016/j.nlm.2011.01.003.
 57. Ambrosio, E. y Fernández, E. Capítulo 1. Fundamentos Neurobiológicos de las Adicciones, en *Neurociencia y Adicción.* 2011. (19-46). <https://www.cesmf.edu.mx/assets/images/articulos/NEUROCIENCIA-Y-ADICCION-2011.pdf>.
 58. Weafer J, Fillmore MT. Comparison of alcohol impairment of behavioral and attentional inhibition. *Drug Alcohol Depend.* 2012; 126: 176-182. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2012.05.010.
 59. S. Waldbaum, M. Patel, Mitochondria, oxidative stress and temporal lobe epilepsy, *Epilepsy Res.* ,2010; 88: 23-45.DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2009.09.020.
 60. Torvik A, Torp S. The prevalence of alcoholic cerebral atrophy. A morphometric and histological study of an

- autopsy material. *J Neurol Sci.* 1986; 75: 4351. DOI: 10.1016/0022-510x(86)90049-3
61. Piazza-Gardner AK, Gaffud TJ, Barry AE. The impact of alcohol on Alzheimer's disease: a systematic review. *Aging Ment Health.* 2013; 17: 133-146. DOI:10.1080/13607863.2012.742488.
62. Guerri C, Pascual M. Mechanisms involved in the neurotoxic, cognitive, and neurobehavioral effects of alcohol consumption during adolescence. *Alcohol.* 2010; 44: 15-26. DOI: 10.1016/j.alcohol.2009.10.003.
63. Jacobus J, Tapert SF. Neurotoxic effects of alcohol in adolescence. *Annu Rev Clin Psychol.* 2013; 9: 703-721. DOI:10.1146/annurev-clinpsy-050212-185610.
64. Peeters M, Vollebergh WA, Wiers RW, Field M. Psychological changes and cognitive impairments in adolescent heavy drinkers. *Alcohol Alcohol.* 2014; 49: 182-186. DOI:10.1093/alcac/agt162.
65. Samokhvalov AV, Irving H, Mohapatra S, Rehm J. Alcohol consumption, unprovoked seizures, and epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia.* 2010; 51: 1177-1184. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02426.x.
66. Briere FN, Rohde P, Seeley JR, Klein D, Lewinsohn PM. Comorbidity between major depression and alcohol use disorder from adolescence to adulthood. *Compr Psychiatry.* 2013; 55: 526-533. DOI: 10.1016/j.comppsy.2013.10.007.
67. Abernathy K, Chandler LJ, Woodward JJ. Alcohol and the prefrontal cortex. *Int Rev Neurobiol.* 2010; 91:289-320. DOI:10.1016/S0074-7742(10)91009-X.
68. Beg M, Fisher S, Siu D, Rajan S, Troxell L, Liu VX. Treatment of alcohol withdrawal syndrome with and without dexmedetomidine. *Perm J.* 2016; 20:49-53. DOI: 10.7812/TPP/15-113.
69. Pál Pacher, Joseph S. Beckman, and Lucas Liaudet Nitric Oxide and Peroxynitrite in Health and Disease. *Physiol Rev.* 2007 January; 87(1): 315-424. DOI:10.1152/physrev.00029.2006.
70. Medici V, Halsted CH. Folate, alcohol, and liver disease. *Mol Nutr Food Res.* 2013; 57: 596-606. DOI:10.1002/mnfr.201200077.
71. Cederbaum AI. Alcohol metabolism. *Clin Liver Dis.* 2012; 16(4):667-85. DOI:10.1016/j.cld.2012.08.002.
72. Marek E, Kraft WK. Ethanol pharmacokinetics in neonates and infants. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2014; 76:90-7. DOI:10.1016/j.curtheres.2014.09.002.
73. Elamin EE, Masclee AA, Dekker J, Jonkers DM. Ethanol metabolism and its effects on the intestinal epithelial barrier. *Nutr Rev.* 2013; 71: 483-499. DOI:10.1111/nure.12027.
74. Sergio Hernández-Rodríguez. Estrés oxidativo y nitrosativo como mecanismo de daño al hepatocito producido por el metabolismo del etanol. *Med Int Méx.* 2014; 30:295-308. <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2014/mim143i.pdf>.
75. Ana Adan y Gemma Prat. Funciones y potencial terapéutico del óxido nítrico en el sistema nervioso central. *Psicothema* 2005. 17(2); 275-280. <http://www.psicothema.com/pdf/3099.pdf>.
76. Kwan-Hoon Moon, Bong-Jo Kim, and Byoung J. Song. Inhibition of mitochondrial aldehyde dehydrogenase by nitric oxide-mediated S-nitrosylation. *FEBS Lett.* 2005 November 7; 579(27): 6115-6120. DOI: 10.1016/j.febslet.2005.09.082.
77. Guo R, Ren J. Alcohol and acetaldehyde in public health: from marvel to menace. *Int J Environ Res Public Health.* 2010; 7: 1285-1301. DOI: 10.3390/ijerph7041285.
78. Correa M., Salamone J. D., Segovia K. N., Pardo M., Longoni R., Spina L., et al. Piecing together the puzzle of acetaldehyde as a neuroactive agent. *Neurosci. Biobehav Rev.* 36, 404-430 DOI: 10.1016/j.neubiorev.2011.07.009.
79. García M GG, Navarro S, Cota L, Olvera José. Estudio sobre los efectos del etanol a nivel de sinapsis neuronal. *Episteme.* 2006. <http://www.uvmnet.edu/investigacion/episteme/numero8y9-06>
80. Zimatkin S. M. Histochemical study of aldehyde dehydrogenase in the rat CNS. *J. Neurochem.* 1991; 56, 1-11. DOI: 10.1111/j.1471-4159.1991.tb02555.x.
81. Sun F, Tsuritani I, Honda R, Ma ZY, Yamada Y. Association of genetic polymorphisms of alcohol-metabolizing enzymes with excessive alcohol consumption in Japanese men. *Hum Genet.* 1999; 105:295-300. <https://doi.org/10.1007/s004399900133>.
82. Lucyk SN, Wadowski B, Qian E, Lugassy D, Hoffman RS. Comment: evaluation of adjunctive ketamine to benzodiazepines for management of alcohol withdrawal syndrome. *Ann Pharmacother.* 2015; 49: 370. DOI: 10.1177/1060028014567919.
83. Crabb DW, Matsumoto M, Chang D, You M. Overview of the role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase and their variants in the genesis of alcohol-related pathology. *Proc Nutr Soc.* 2004; 63(1):49-63. DOI:10.1079/pns2003327.
84. Escrig MA, Pardo M, Aragon CM, Correa M. Anxiogenic and stress-inducing effects of peripherally administered acetaldehyde in mice: similarities with the disulfiram-ethanol reaction. *Pharmacol Biochem Behav.* 2012; 100, 404-412. DOI: 10.1016/j.pbb.2011.10.002.
85. Chuck T. L., McLaughlin P. J., Arizzi-LaFrance M. N., Salamone J. D., Correa M. Comparison between multiple behavioral effects of peripheral ethanol administration in rats: sedation, ataxia, and bradykinesia. *Life Sci.* 2006. 79(2); 154-161. DOI:10.1016/j.lfs.2005.12.045.
86. McLaughlin P. J., Chuck T. L., Arizzi-LaFrance M. N., Salamone J. D., Correa M. Central vs. peripheral administration of ethanol, acetaldehyde and acetate in

- rats: effects on lever pressing and response initiation. *Pharmacol Biochem Behav.* 2008; 89, 304–313. DOI:10.1016/j.pbb.2008.01.002.
87. Liu J, Wang LN. Baclofen for alcohol withdrawal. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017. 20;8:CD008502. DOI: 10.1002/14651858.CD008502.pub5.
 88. Correa M., Arizzi M. N., Betz A., Mingote S., Salamone J. D. Locomotor stimulant effects of intraventricular injections of low doses of ethanol in rats: acute and repeated administration. *Psychopharmacology.* 2003b; 170, 368–375. <https://doi.org/10.1007/s00213-003-1557-0>.
 89. Correa M., Arizzi M. N., Salamone J. D. Infusions of acetaldehyde into the arcuate nucleus of the hypothalamus induce motor activity in rats. *Life Sci.* 2009 13;84(11-12):321-7. DOI: 10.1016/j.lfs.2008.12.013.
 90. Arizzi-LaFrance M. N., Correa M., Aragon C. M., Salamone J. D. Motor stimulant effects of ethanol injected into the substantia nigra pars reticulata: importance of catalase-mediated metabolism and the role of acetaldehyde. *Neuropsychopharmacology.* 2006; 31(5); 997–1008. DOI:10.1038/sj.npp.1300849.
 91. Sen S, Grgurich P, Tulolo A, Smith-Freedman A, Lei Y, Gray A, Dargin J. A symptom-triggered benzodiazepine protocol utilizing SAS and CIWA-Ar scoring for the treatment of alcohol withdrawal syndrome in the critically III. *Ann Pharmacoth.* 2017; 51(2): 101-110. DOI:10.1177/1060028016672036.
 92. National Institute on Drug Abuse. Las drogas, el cerebro y el comportamiento. NIDA. La ciencia de la adicción. Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos. Publicación NIH. 2014 No. 08-5605.
 93. Kenny PJ. Epigenetics, microRNA, and addiction. *Dialogues Clin Neurosci.* 2014; 16(3):335-44. PMID: PMC4214176.
 94. Barbier E, Tapocik JD, Juergens N, Pitcairn C, Borich A, Schank JR., et al. DNA methylation in the medial prefrontal cortex regulates alcohol-induced behavior and plasticity. *J Neurosci.* 2015; 35(15):6153-64. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4571-14.2015.
 95. Asevedo E, Mendes AC, Berk M, Brietzke E. Systematic review of N-acetylcysteine in the treatment of addictions. *Rev Bras Psiquiatr.* 2014; 36(2):168-75. DOI:10.1590/1516-4446-2013-1244.
 96. Jesse S, Bråthen G, Ferrara M, Keindi M, Ben-Menachem E, Tenasescu R., et al. Alcohol withdrawal syndrome: mechanisms, manifestations, and management. *Acta Neurol Scand* 2017; 135: 4-16. DOI: 10.1111/ane.12671.
 97. Díaz-Soto M. T., Fraga Pérez A, Dranguet Vaillant J., Mallok A., Viebahn Hänsler R., Menéndez Cepero S, et al. Ozone Therapy Ameliorates Nervous System Disorders and Oxidative Stress in Patients During Ethanol Withdrawal-A Pilot Study. *Ozone: Science & Engineering.* 2012, 34: 432–437. <https://doi.org/10.1080/01919512.2012.717858>.
 98. Díaz-Soto M. T., Fraga Pérez A, Dranguet Vaillant J., Mallok A., Viebahn Hänsler R., Menéndez Cepero S, et al. Ozone Oxidative Postconditioning Protects Against the Injury Associated with Alcohol Withdrawal Syndrome in Rats. *Ozone: Science & Engineering.* 2012, 34: 425–431. <https://doi.org/10.1080/01919512.2012.718949>.
 99. American Society of Addiction Medicine. <http://www.asam.org/>. Consulta: marzo 2018.
 100. Organización Mundial de la Salud. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs349/es/>. Consulta: marzo 2018.