

Daño cerebral provocado por alcohol

**Una revisión de estudios en seres humanos
y en animales de experimentación**



CORDOBENSIS
PROGRAMA DE DIVULGACIÓN CIENTÍFICA
PARA LA ENSEÑANZA DE LAS CIENCIAS

Manzini, Fernando Rubén

Daño cerebral provocado por alcohol : una revisión de estudios en seres humanos y en animales de experimentación / Fernando Rubén Manzini y Christian Luis Bender. - 1a ed. - Córdoba : Agencia Córdoba Ciencia, 2007.

1 CD-ROM. - (Programa de Divulgación Científica para la Enseñanza de las Ciencias CORDOBENSIS)

ISBN 978-987-1353-09-5

1. Alcoholismo. 2. Toxicomanías. I. Bender, Christian Luis II. Título
CDD 616.861

Esta publicación ha sido editada por el Área de Promoción Científica de la Agencia Córdoba Ciencia S.E.

Primera edición: Diciembre de 2007

Hecho el depósito de ley.

Impreso en Argentina - 2007

Todos los derechos reservados.

Prohibida su reproducción total o parcial.

Introducción

“¿Es cierto que el alcohol mata neuronas?” Cotidianamente el ciudadano corriente se formula a sí mismo numerosas preguntas de carácter científico; pero muy pocas llegan a ser tan populares como la de arriba. No hay ámbito en donde no aparezca: se la escucha en un laboratorio de investigación básica y en la barra de un boliche céntrico, en un congreso de neurociencias y en una reunión de amigos. Es una pregunta académica, sí, y el motivo de investigaciones continuas; pero es también una pregunta pública, una preocupación popular.

La investigación científica descubrió hace tiempo la respuesta a la pregunta inicial: “Es cierto, el alcohol mata las neuronas”. El consumo abusivo de alcohol causa daño cerebral. Abundantes trabajos científicos demuestran que el alcohol “mata” neuronas e incluso, si se lo consume en grandes cantidades, puede llegar a encoger el cerebro y a deteriorar la inteligencia de las personas.

A través de este trabajo intentaremos presentar información básica sobre el impacto degenerativo del alcohol en el cerebro humano, es decir, acerca del daño cerebral que produce. Para ello, presentaremos un resumen de investigaciones propias y ajenas que tratan los aspectos más relevantes del problema.

Este artículo se divide en cuatro capítulos:

El primero de ellos pretende demostrar la complejidad del cerebro humano: se describe aquí la constitución básica del cerebro y los principios elementales de su funcionamiento.

El segundo trata sobre las técnicas y los métodos científicos utilizados para investigar el daño cerebral producido por alcohol. En este apartado se detallan las herramientas utilizadas tanto para los estudios en humanos, como para las investigaciones experimentales en animales de laboratorio.

El tercero resume las investigaciones científicas sobre daño cerebral provocado por alcohol. Sintetizaremos los principales resultados de estudios post-mortem en personas que fueron alcohólicas, y los modernos hallazgos de las técnicas de neuroimagen en personas vivas, con problemas de alcoholismo. Además, para completar los datos provenientes de las investigaciones en humanos, se mostrarán también los principales resultados de los estudios experimentales en roedores.

El cuarto y último capítulo intenta presentar y discutir dos variables que modulan el efecto neurodegenerativo del alcohol: el sexo y la edad del consumidor.

A lo largo del presente trabajo se pretendemos responder y discutir algunas preguntas básicas:

- Para que el alcohol llegue a matar neuronas... ¿Es necesario que una persona se convierta en alcohólica?
- ¿Existe la posibilidad de recuperación cerebral luego del daño?
- ¿Es cierto que el cerebro de las mujeres es más vulnerable que el de los hombres?
- ¿Los adolescentes son afectados de diferente forma que los adultos?
- Si el alcohol es consumido voluntariamente sólo por los humanos... ¿Por qué se investiga con ratas?

Muy bien; las preguntas están esbozadas, las dudas están formuladas y el artículo ya está escrito. Nosotros ya hicimos nuestra parte. Te invitamos, ahora, a la lectura de un tema tan apasionante como dramático. Esperamos que el material te resulte útil e instructivo, a la vez que entretenido.

Atte.,

Los autores

Explorando el cerebro

El cerebro es un órgano complejo. A pesar de las numerosas investigaciones realizadas, la **neurociencia** todavía tiene muchísimas preguntas por responder. No obstante, los avances científicos del último siglo han podido revelar su estructura básica y los principios elementales de su funcionamiento.

Las funciones cerebrales son tan numerosas como importantes. El cerebro tiene a su cargo la regulación de los procesos vitales (por ej. la función cardíaca y la respiratoria), sin los cuales la vida no sería posible.

A través de los órganos sensoriales (ojos, oídos, piel, nariz y lengua), nos permite recibir, interpretar y responder a las exigencias que el medio nos impone. Además, gracias al cerebro somos capaces de comunicarnos, de recordar las experiencias pasadas y planificar nuestro futuro, sentir emociones y motivarnos para lograr metas.

Todas estas sofisticadas funciones no serían posibles sin las células que forman el tejido nervioso: las **neuronas** y las **células gliales**. Las primeras son las que reciben y transmiten información a través de impulsos nerviosos; las segundas mantienen y hacen más eficiente el trabajo de las neuronas. Cuando estos componentes celulares se dañan y mueren, se alteran los circuitos que ellos integran, y provocan un deterioro de las funciones del cerebro. Lo alarmante del caso es que, a diferencia de otros tejidos del cuerpo, las neuronas de los organismos maduros no se reproducen; por lo que las células que mueren no son reemplazadas¹.

Fraccionando al sistema nervioso

Los neuroanatomistas dividen al sistema nervioso en dos grandes partes: el **sistema nervioso central** (compuesto por el encéfalo y la médula espinal) y el **periférico** (formado por los nervios craneales y espinales). El **encéfalo** está protegido por el cráneo y comprende varias estructuras; entre ellas, el cerebro, el cerebelo y el tronco encefálico. El **cerebelo** coordina los movimientos de los músculos e influye en el sentido del equilibrio;

mientras que en el **tronco encefálico** se asientan los centros vitales que regulan la respiración y el ritmo cardíaco.

El cerebro, la porción de mayor volumen del encéfalo, está compuesto por el hemisferio derecho y el izquierdo, que se comunican a

Centros del lenguaje



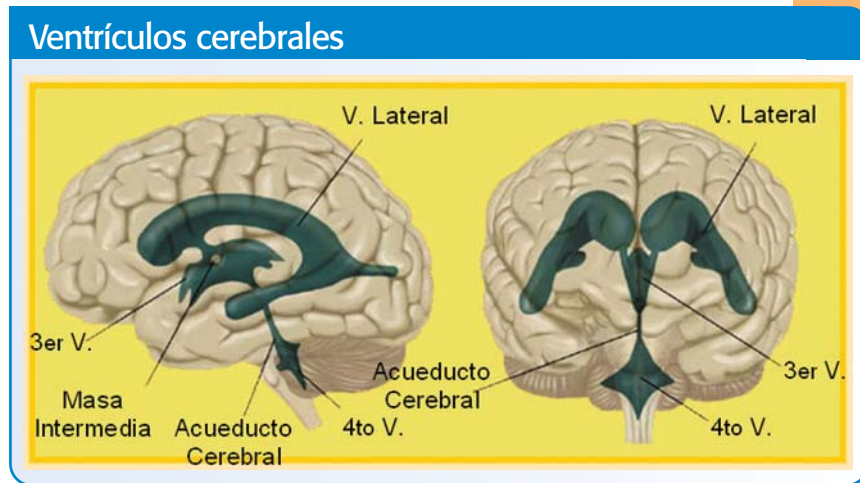
En el cerebro de la izquierda se señala el área de Broca (en color rojo) esencial para la producción del habla, mientras que el cerebro de la derecha muestra (en color celeste) el área de Wernicke, imprescindible para la comprensión del lenguaje hablado. Nota: los encéfalos se ven desde el perfil izquierdo.

¹. Existe una excepción a esta regla en dos estructuras cerebrales: el hipocampo y el bulbo olfatorio. En ellos, continúa la generación de nuevas neuronas aún en la vida adulta.

través del cuerpo calloso. En ellos se encuentran centros especializados para las distintas funciones que comentábamos arriba. Por ejemplo, en el hemisferio izquierdo de las personas diestras se asientan dos centros fundamentales para el lenguaje. Uno es el área de Wernicke, que se encarga de la comprensión de las palabras; y el otro es el área de Brocca, responsable de la producción del habla.

Huecos en el cerebro

Toda la superficie del sistema nervioso central está rodeada de un fluido incoloro llamado **líquido cefalo-raquídeo**. Esta sustancia es producida en cuatro cavidades que hay dentro del cerebro llamadas **ventrículos**. El líquido cefalo-raquídeo circula constantemente a través de acueductos que conectan a estos huecos entre sí. También hay conductos que permiten que este líquido fluya a través de membranas ubicadas entre el cráneo y el encéfalo. Finalmente, el circuito se cierra cuando este líquido penetra en la sangre a través de las **vellosidades aracnoideas**.



¿Para qué sirve este sistema hídrico?

Por un lado confiere protección, ya que actúa como un amortiguador que debilita el impacto de los golpes en la cabeza. También es un medio de excreción de productos de desecho; así el cerebro se libra de sustancias que no le son útiles. Además, forma parte del sistema endócrino del cerebro, gracias a él las hormonas liberadas al líquido cefalo-raquídeo pueden llegar a sitios distantes del encéfalo.

Como veremos más adelante, los estudios cerebrales con personas alcohólicas muestran un ensanchamiento de los ventrículos. Generalmente, esto ocurre como resultado de la pérdida de masa cerebral próxima a algún ventrículo: al expandirse el "envase", el volumen ventricular aumenta.

Peajes en el cerebro

En los vasos sanguíneos que llegan al cerebro, hay células que forman una "muralla" para las sustancias que quieran entrar al sistema nervioso: la **barrera hemato-encefálica** (BHE). Como otras barreras biológicas, la BHE es semi-permeable, es decir que deja pasar algunas sustancias, pero a otras no. Su propósito es, entre otras cosas, proteger al sistema nervioso de sustancias extrañas que podrían resultar tóxicas. No siempre lo logra porque existen muchos químicos tóxicos que logran atravesarla. Esto se debe a que el criterio de selección se basa en el tamaño y en la solubilidad en grasas: cualquier sustancia pequeña y liposoluble "paga el peaje" y sigue su viaje.

El **alcohol etílico** que contienen el vino, la cerveza y los licores atraviesa fácilmente la BHE. De no ser así, nadie consumiría bebidas alcohólicas, ya que se perderían las sensaciones que la gente suele buscar con estos brebajes; pues el placer, la relajación y la desinhibición que provocan son el resultado de la

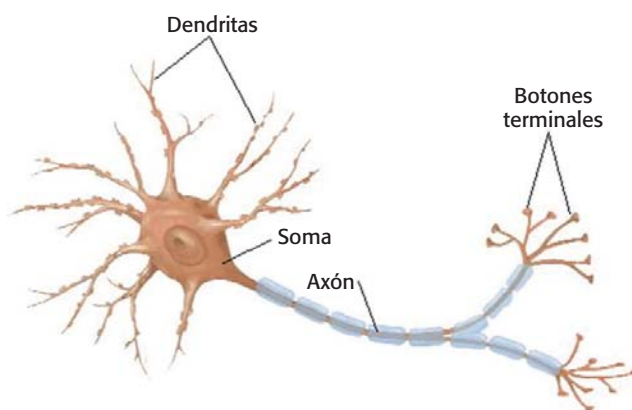
acción del alcohol dentro del cerebro. Lógicamente, si la BHE fuera impermeable al alcohol, tampoco tendría la capacidad de dañar al cerebro.

¿Cómo funciona el sistema nervioso?

El cerebro es como una gran computadora que coordina e integra la información que recibimos de nuestro cuerpo y del ambiente físico y social. Más de un billón (1.000.000.000.000) de neuronas son los “biochips” necesarios para procesar esa información.

Como ocurre entre las personas, las neuronas necesitan un lenguaje común para comunicarse que, en este caso, es electroquímico. Es decir, para formar las palabras del idioma que ellas hablan, utilizan mensajeros químicos (los **neurotransmisores**) y corrientes eléctricas de bajo voltaje (los **impulsos nerviosos**).

Las células cerebrales tienen prolongaciones especializadas para recibir y transmitir la información. Las que reciben las señales se llaman **dendritas**, y las que envían el impulso nervioso hacia otra célula (nerviosa o muscular) son los **axones**.

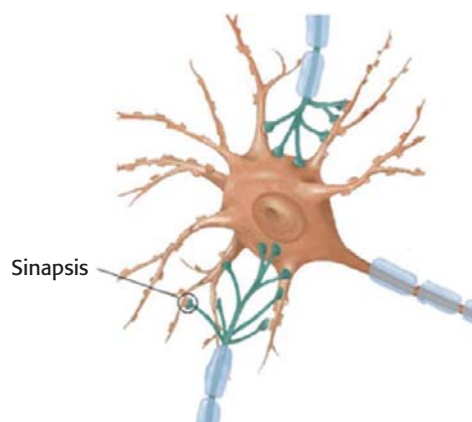


Fuente: Modificado de Carlson N. R. Fisiología de la conducta. 8va. edición, Editorial Pearson, 2006.

La comunicación entre dos neuronas ocurre en la **sinapsis**, el sitio que une funcionalmente a las dendritas y los axones. Estos sitios se componen de tres elementos: 1) la membrana presináptica, 2) la membrana postsináptica y 3) el espacio sináptico. La presencia de este último significa que las neuronas no tienen contacto directo entre ellas. Los demás sitios de las neuronas tampoco se tocan entre sí, gracias al efecto aislante que ejercen las células gliales. Este hecho es importante para que el flujo de la información siga su curso y no se desvíe.

En una sinapsis, la **membrana presináptica** pertenece típicamente a un **botón terminal**, un ensanchamiento presente en el extremo de los axones. En él se encuentran almacenados los neurotransmisores. Cuando llega un impulso nervioso (potencial de acción), éstos se liberan al espacio sináptico y se unen a receptores presentes en la **membrana postsináptica**. Al ligarse con los receptores, el neurotransmisor es capaz de cambiar la excitabilidad de la membrana postsináptica. Si un número suficiente de receptores excitadores son activados, se disparará un potencial de acción que viajará a lo largo de la célula hasta alcanzar otras sinapsis.

La complejidad de la comunicación nerviosa se pone de manifiesto cuando consideramos que una sola neurona forma muchas sinapsis y lo hace con



Fuente: Carlson N. R. Fisiología de la conducta. 8va. edición, Editorial Pearson, 2006.

más de una célula. Se calcula que hay un trillón (1.000.000.000.000.000.000) de sinapsis en el cerebro humano maduro. Además, los impulsos nerviosos que se generan en ellas ocurren en tan sólo un milisegundo. Cada cosa que vemos, sentimos o pensamos está generando un flujo de impulsos nerviosos que no se detiene ni aun cuando dormimos.

Cuando tomamos un vaso de cerveza, a los pocos minutos sentimos alteraciones subjetivas: relajación, alegría, mareo, etc. La causa: el alcohol pasa rápidamente del estómago al torrente sanguíneo y, una vez allí, alcanza las células cerebrales inmediatamente. Pero, ¿donde actúa exactamente? En la sinapsis. El etanol logra alterar la actividad mental modificando la transmisión sináptica. Concretamente, altera la función de algunos receptores presentes en las membranas postsinápticas, en particular dos receptores muy importantes llamados GABA y NMDA. El efecto global que genera es disminuir la actividad sináptica; por ello en la jerga farmacológica se conoce al alcohol como un depresor del sistema nervioso. Esto explica también por qué el consumo excesivo puede sedar a una persona y hasta dejarla en estado de coma.

¿Cómo se evalúa si el alcohol daña el cerebro?²

Así como es más fácil entender el concepto de longitud o peso conociendo los instrumentos que utilizamos para medir tales variables (un centímetro, una balanza), también será más simple comprender lo que se entiende por daño cerebral si conocemos las herramientas que utilizan los investigadores para evaluarlo. Por ello, aquí repasaremos las principales estrategias en este campo.

Los **neurotoxicólogos** son los profesionales que estudian las sustancias que provocan un efecto adverso en el sistema nervioso. Ellos intentan descubrir, por ejemplo, si el alcohol es capaz de dañar nuestro cerebro. Para ello, recurren a dos grandes alternativas: estudiar el cerebro de personas que consumen alcohol, y realizar experimentos en animales de laboratorio a los que se les administra esta droga.

Pero... ¿por qué utilizan animales, si lo que les interesa es el cerebro humano?

Si sólo se realizaran observaciones de personas alcohólicas, nuestro conocimiento del tema sería muy limitado. Y esto es porque, además de las limitaciones éticas que imponen los estudios con personas, existen muchas técnicas que sólo pueden aplicarse en animales de laboratorio.

Pero hay un problema mayor: si, por ejemplo, estudiamos el cerebro de un alcohólico fallecido y encontramos que es más pequeño de lo normal, uno estaría tentado a suponer que esta anomalía es consecuencia del consumo del alcohol. Sin embargo, no podemos afirmarlo con certeza; el hecho de poseer un cerebro más pequeño podría ser un factor que predisponga al alcoholismo. Por lo tanto, lo que se creía que era una consecuencia del consumo de alcohol sería más bien una causa.

Por el contrario, los estudios con animales nos permiten hacer inferencias de tipo causal: si adminis-

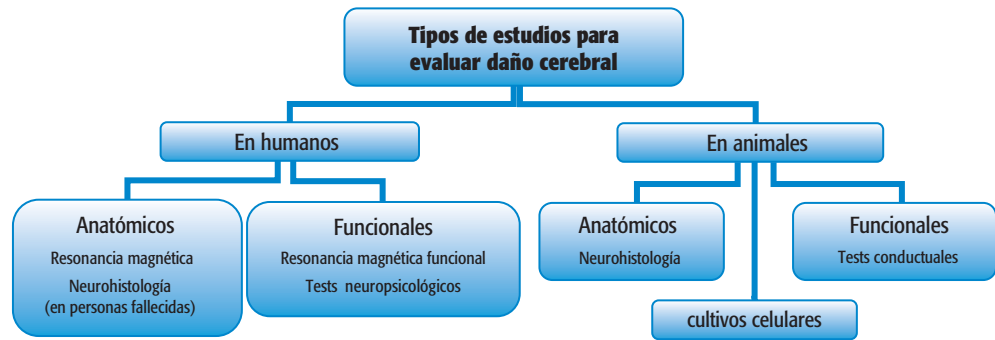
². En adelante, se referirán las técnicas para evaluar daño cerebral provocado por alcohol; pero debe saberse que todos estos procedimientos también sirven para estudiar el daño cerebral ocasionado por cualquier agente químico (ej., una droga), físico (ej. radiaciones) o biológico (ej. virus).

tramos alcohol a una rata y luego encontramos que el cerebro muestra algún tipo de daño neuronal, sabemos que éste fue causado por la droga.

Existen muchos factores que sólo pueden controlarse en los experimentos con animales. Por ejemplo, nunca tenemos la seguridad de cuánto alcohol consumen las personas, mientras que, con los animales, sabemos con precisión la dosis que se les administra y cuánto tiempo transcurre hasta que aparece el daño cerebral. Mejor aún, sabemos que no han consumido ninguna otra sustancia y que no padecen enfermedades que podrían provocar atrofia cerebral.

Estrategias para la detección de daño cerebral provocado por alcohol

A los fines didácticos agrupamos las técnicas que utilizan los neurotoxicólogos de la siguiente manera:



Estudios anatómicos en seres humanos

Los primeros estudios fueron realizados por médicos que tenían pacientes alcohólicos. Cuando los enfermos fallecían, podían disecar sus cerebros y estudiar su morfología. Las primeras mediciones en esta clase de estudios apuntaban a evaluar si había una reducción de la masa cerebral o si presentaban alteraciones groseras en su estructura.

Con los avances en los **métodos histológicos** (técnicas de fijación, seccionado y tinción) junto al continuo perfeccionamiento de los microscopios, los estudios post mortem progresaron mucho en sus medi-

ciones. Ya no sólo ofrecen evaluaciones groseras, sino que permiten contar el número de neuronas y de células gliales, con el fin de estimar cuántas células se pierden. Pero, ¿cuál es la limitación de los estudios post mortem?... No todas las familias están dispuestas a permitir la autopsia de sus seres queridos. Debido a estos problemas prácticos, esta metodología conduce a un progreso lento.

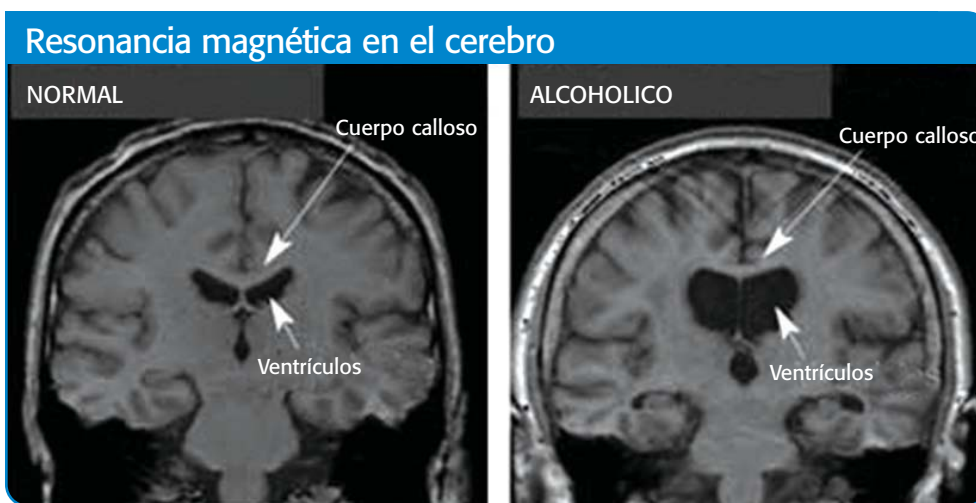
Afortunadamente los ingenieros dedicados a desarrollar la aparatología biomédica ampliaron el espectro de herramientas cuando crearon las técnicas de **neuroimagen**. Al principio fueron los “rayos X” los que permitieron obtener imágenes del cerebro de personas vivas,

Resonador magnético



pero la verdadera revolución llegó cuando se inventó la **resonancia magnética nuclear**. Este aparato permite ver el cerebro de las personas con una considerable nitidez, que si bien no es tan buena como ver un preparado histológico post mortem, tiene la ventaja de que el paciente sigue vivo (y lo podemos seguir estudiando...).

Como veremos más adelante, esta tecnología aplicada a la investigación ha contribuido enormemente a revelar los efectos del alcohol en el cerebro. Debido a que la aplicación de la resonancia magnética no tiene efectos adversos en el organismo, no es difícil conseguir voluntarios que permitan explorar sus cerebros. Mejor aún, tenemos la posibilidad de obtener imágenes cerebrales en un mismo sujeto a lo largo de cierto período. Esto permite evaluar, por ejemplo, si las alteraciones morfológicas son permanentes o si se revierten cuando la persona deja de consumir alcohol.



Estudios funcionales en seres humanos

A las técnicas que hemos visto hasta ahora las englobamos como **métodos anatómicos** porque nos indican las áreas cerebrales que sufren daño; pero nada nos dicen acerca de las alteraciones funcionales que pueden surgir de las lesiones. De allí la importancia de los llamados **métodos funcionales**, cuyo objetivo es valorar distintos aspectos de la actividad cerebral.

No todo daño cerebral determina una pérdida funcional. Por otro lado, la ausencia de signos de daño neuronal, detectado con técnicas neuroanatómicas, no implica que no se haya perjudicado alguna función del sistema nervioso. Por ejemplo, hay personas alcohólicas que presentan un cerebro morfológicamente normal, pero tienen graves problemas de memoria.

Una de las razones de estas discrepancias radica en que las técnicas anatómicas con las que contamos no son lo suficientemente sensibles para detectar alteraciones sutiles, o sea que hay daño, pero no podemos detectarlo. Otra razón: el correcto funcionamiento del cerebro depende de una adecuada comunicación entre las células que lo componen. En este sentido, el alcohol puede alterar los mensajes electroquímicos que hay entre las neuronas, sin llegar a dañarlas. De esta manera, el etanol puede causar déficits funcionales y no producir deterioro de la estructura neuronal.

Existe una gran cantidad de métodos que sirven para estudiar el funcionamiento del sistema nervio-

so. A los fines didácticos, los hemos agrupado en dos categorías: las técnicas de neuroimagen y las pruebas neuropsicológicas.

Las técnicas de neuroimagen no sólo sirven para estudiar la anatomía del cerebro; también hay aparatos que permiten ver las áreas cerebrales que están trabajando al momento en que se realiza alguna actividad mental. Una vez más la “vedette” de estas técnicas es la **resonancia magnética funcional**. Esta máquina mide el flujo sanguíneo que hay en las distintas estructuras del cerebro y se basa en que las neuronas que están “trabajando” requieren mayor afluencia de sangre (pues así les llega el oxígeno y la glucosa). De esta manera, se puede evaluar si la actividad cerebral de una persona es normal o, por el contrario, presenta estructuras con un menor o mayor nivel de actividad que lo adecuado.

Las **pruebas neuropsicológicas** son técnicas creadas por neurólogos y psicólogos para evaluar las distintas funciones cerebrales en ejecución. Éstas incluyen desde pruebas de coordinación motora muy simples hasta baterías de tests que miden la inteligencia.

Una prueba de coordinación motora, utilizada por los neurólogos en sus exámenes de rutina, consiste en solicitar al paciente que extienda sus brazos hacia los costados y que, con la vista al frente, se toque la nariz con la punta del dedo índice, alternando con ambas manos. Si las regiones cerebrales encargadas en la coordinación de los brazos están dañadas, no se puede realizar esta tarea.

Las pruebas psicológicas que tienen más popularidad son los tests de inteligencia con los que se obtiene el **coeficiente intelectual** de una persona. El más utilizado es la **escala de Wechsler**, el cual consiste en diferentes pruebas estandarizadas que desafían las habilidades matemáticas y lingüísticas de un individuo. Por ejemplo, en una de las pruebas destinadas a medir la fluidez verbal se solicita a la persona que mencione todas las palabras que comienzan con la letra “G”, y se contabiliza cuántas puede mencionar en un minuto.

La psicología científica ha progresado mucho en la medición de las funciones mentales y hoy en día existen muchísimas pruebas. Varias de ellas sirven para evaluar las llamadas **funciones cognitivas** tales como la memoria, la atención, la percepción, la resolución de problemas, etc. Algunas, incluso, son capaces de medir nuestra habilidad para percibir los estados emocionales de los demás.

Estudios en animales de laboratorio

Ya hemos mencionado por qué se utilizan animales para investigar patologías humanas. Las inquietudes que ahora se plantean son: ¿qué animales usar?, ¿cuáles son más parecidos a los humanos?

A pesar de que los monos están, evolutivamente, más cerca del hombre que cualquier otro ser vivo, los animales más utilizados por los científicos son las ratas y los ratones. La razón de que se usen más roedores que simios, reside en las diferencias económicas demandadas para criar y mantener a estas especies. Los roedores consumen menos comida, ocupan espacios pequeños y se reproducen mucho más rápido y en mayor cantidad que los monos. Además, al ser más pequeños, los roedores son más fáciles de manipular. Por otro lado, emocionalmente es mucho más difícil manejar monos que roedores.

Generalmente, una vez que se obtienen datos experimentales significativos en roedores, el siguiente paso es evaluar si lo mismo se observa en especies superiores. Si se replican los hallazgos en estas especies, entonces comienzan los ensayos con personas que dan su consentimiento.

Estudios anatómicos

Las mediciones morfológicas mencionadas en los estudios con cerebros de personas fallecidas valen también para los **estudios neurohistológicos** con animales. Pero, con estos últimos pueden utilizarse muchísimas técnicas neurotoxicológicas que no son fructíferas en cerebros humanos post mortem. Un ejemplo de ellas es la **técnica amino-cupro-argéntica**, que permite visualizar las neuronas muertas.

En ocasiones, la utilidad de una técnica histológica está ligada a la naturaleza temporal de los procesos biológicos que se están valorando. Por ejemplo, la muerte de neuronas puede ser detectada con la técnica amino-cupro-argéntica sólo mientras las células están muriendo; pues, una vez muertas, los macrófagos las eliminan del cuerpo y ya no son tingibles con esta técnica. Generalmente, el proceso de muerte y fagocitosis neuronal ocurre bastante rápido y no dura más de una semana.

Si aplicáramos estas técnicas en el cerebro de un alcohólico fallecido, quien antes de su deceso hubiera estado un mes internado sin consumir alcohol, seguramente no encontraríamos tinción, y nos quedaríamos con la duda sobre si el alcohol provocó o no muerte neuronal o simplemente pasó demasiado tiempo como para poder detectarla. Este problema es fácilmente resuelto con animales experimentales, porque el investigador decide cuánto tiempo se esperará luego de la administración del alcohol, para sacrificar al animal y obtener su cerebro.

Estudios funcionales en animales

Vale recordar que los estudios anatómicos sólo muestran una cara de la moneda; por ello, con los animales también se realizan estudios funcionales. En este caso se utilizan los llamados **tests conductuales**, los cuales ponen a prueba las capacidades de los animales para resolver distintas tareas que requieren la integridad del cerebro para ser ejecutadas. "Preguntarle" a una rata si tiene alguna deficiencia en las múltiples funciones cerebrales que existen, ha significado un desafío a la creatividad de los investigadores. Afortunadamente, varios científicos superaron el reto, y actualmente existen numerosas pruebas que permiten medir su capacidad de aprendizaje y memoria, la coordinación motora, la orientación espacial, entre muchas otras funciones.

Uno de los tests conductuales más utilizados es el **laberinto acuático de Morris**, que sirve para evaluar la **memoria espacial** de las ratas, es decir, la capacidad para recordar la localización de los lugares y los objetos. Para realizar esta prueba se coloca a la rata en una pequeña pileta llena de agua, en la que hay sumergida una pequeña plataforma. La rata nada en todas direcciones hasta que, en determinado momento, se topa con la plataforma que la salva de esa situación desagradable. A medida que repetimos los ensayos, la rata se vuelve más eficiente y tarda cada vez menos tiempo en encontrar la plataforma. Una dificultad extra que tiene la prueba, es que el animal no puede ver la plataforma, ya que el agua de la pileta está enturbiada y la plataforma sumergida. Por lo tanto, para memorizar el sitio donde se encuentra la plataforma, la rata se basa en coordenadas espaciales que hay en la sala de experimentación.

Como se podrá advertir, para realizar esta prueba el animal requiere de una buena memoria espacial. Los científicos encontraron que una estructura cerebral llamada **hipocampo** es muy importante para que la rata tenga un



Fuente: Modificado de Carlson N. R. *Fisiología de la conducta*. 8va. edición, Editorial Pearson, 2006.

buen desempeño en el laberinto de Morris. Ahora imaginemos lo siguiente: administramos alcohol a una rata y, luego de que ésta se recupera de la borrachera, la sometemos al laberinto acuático. Luego de hacer todas las anotaciones pertinentes, descubrimos que la rata no encuentra la plataforma tan rápidamente como lo haría una rata que no recibió alcohol. El área cerebral afectada por el alcohol es el hipocampo.

Cultivos celulares

¿Se puede sembrar neuronas y hacerlas crecer en un frasco como si fueran semillas? De hecho, es una de las metodologías más utilizadas para estudiar los efectos de drogas sobre las neuronas. Técnicamente se los conoce como **cultivos celulares** y son ideales para estudiar los mecanismos intra-celulares, afectados por las drogas. Sin embargo, tienen la desventaja de ser muy artificiales, pues las células están aisladas de su medio natural y pueden no comportarse de la misma manera que lo harían en el tejido nervioso. Por esta misma razón, se piensa que su capacidad de predecir efectos neurotóxicos en una animal vivo es baja. En otras palabras: si un estudio con neuronas o glías en cultivo muestra que el alcohol mata las células, se considera que no necesariamente eso ocurriría en un organismo intacto. No obstante, estos trabajos son indispensables para identificar las moléculas de la célula que son afectadas por el alcohol, y si esto puede conducir a un efecto adverso para la vida de las neuronas.

Cultivar neuronas no es tan fácil como germinar un poroto; pero en términos generales el proceso es

similar. Tal como las semillas de los porotos se sacan de la chaucha, las neuronas se extraen del cerebro de un animal, que se sacrifica para tal fin. Luego se utilizan medios físicos y químicos para separar las células entre sí y se las coloca en una **cápsula de petri**. Allí son "regadas" con un líquido que contiene todos los nutrientes que necesitan para sobrevivir y son mantenidas en estufas a 37°C. La dificultad de los cultivos celulares radica en la extrema esterilidad requerida para que el cultivo no se arruine. Una vez que están en sus cápsulas, se pueden realizar todo tipo de estudios, ya que existe un verdadero arsenal técnico para estudiar las células en cultivo.

En este capítulo realizamos un rápido recorrido por las metodologías utilizadas para determinar si el alcohol (u otras sustancias) provocan daño cerebral. Muchísimas técnicas han quedado afuera de este recorrido, pero lo fundamental ha sido dicho. No hay una sola técnica o un único experimento que pueda responder si el alcohol provoca daño permanente en el cerebro. Este resultado se obtiene del trabajo de muchos científicos, y es del conjunto de datos logrados desde distintas perspectivas de donde conseguimos las respuestas. Por otro lado, continuamente se están desarrollando nuevas tecnologías que permiten ver lo que antes no podíamos. Por lo tanto, el conocimiento actual viene con fecha de vencimiento.



La foto muestra una neurona de hipocampo en la cápsula de Petri. Estas células en cultivo desarrollan un largo axón con varias ramificaciones.

Fuente: Modificado de Carlson N. R. *Fisiología de la conducta*. 8va. edición, Editorial Pearson, 2006.

Alcohol y daño cerebral

Decir que el consumo excesivo de alcohol por largos períodos temporales provoca daño cerebral, ya no sorprende a nadie. Pero decir que una ingesta abundante y breve de la droga induce a muerte neuronal irreversible, o afirmar que una sola copa de licor puede causar severas alteraciones en la memoria de los consumidores, sí podría sorprender a muchos.

Consumo crónico

Desde hace tiempo está comprobado que el consumo crónico y severo de alcohol puede producir cambios en las emociones, en la personalidad, en la percepción, en el aprendizaje y en la memoria de las personas consumidoras. Así, entre un 50 y un 70 % de alcohólicos desintoxicados demuestran una disminución en el desempeño de pruebas de aprendizaje y memoria, con respecto a sujetos normales. Una gran proporción de alcohólicos muestra severas deficiencias visuales, motoras y alteraciones de tipo demencial.

El consumo crónico de alcohol no causa un daño cerebral uniforme, es decir que diferentes personas abusadoras de la sustancia presentan distintas anomalías cerebrales. Esto se debe a que son muchas las variables que influyen en el tipo y severidad del daño. Como ejemplo de algunas de ellas, pueden mencionarse: la vulnerabilidad genética, el sexo, la dieta, la comorbilidad (asociación con otras enfermedades), el monto y graduación de la bebida alcohólica consumida y la edad de comienzo en la ingesta. Todos estos factores podrían modular el efecto final que el alcohol tendrá en el sistema nervioso humano y determinarán el consecuente deterioro cerebral, si la ingesta es abusiva.

No obstante, a pesar de la gran variabilidad del efecto neuropatológico provocado por el alcoholismo crónico, los investigadores, valiéndose de las técnicas de neuroimagen y de los estudios en cerebros *post mortem*, han podido encontrar sus "blancos" más típicos.

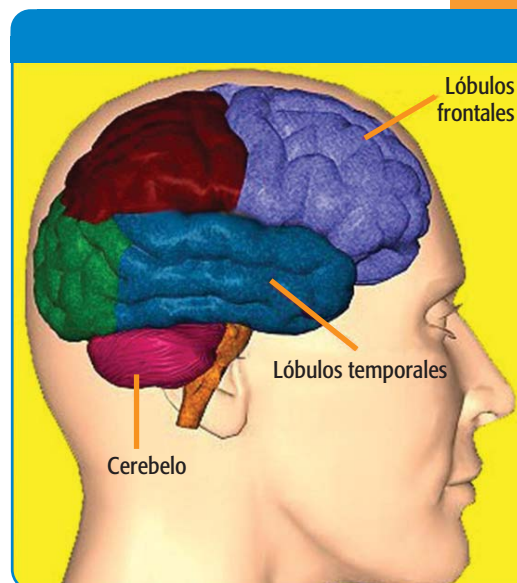
Áreas afectadas por el alcoholismo crónico

Lóbulos frontales

La **corteza cerebral** constituye la superficie del cerebro. Está compuesta de materia gris y es considerada como el centro de la más alta conciencia y el asiento de la conducta inteligente.

Estudios de rayos X realizados en alcohólicos revelaron un agrandamiento de surcos y cisuras corticales, también ensanchamiento ventricular. En consonancia con estos hallazgos, los estudios de resonancia magnética estructural demostraron una significativa pérdida de volumen cortical y subcortical.

Además de la atrofia encontrada gracias a técnicas estructurales, las neuroimágenes funcionales manifestaron una reducción del flujo sanguíneo cerebral y un hipometabolismo en regiones frontales y periventriculares, lo cual indicaría un anormal funcionamiento fisiológico en estas áreas.



El daño de los lóbulos frontales provoca dramáticos cambios en la personalidad y en la inteligencia de las personas. Incluyen: desinhibición, anormalidades emocionales, confabulación y disminución de la flexibilidad mental (perseveración en conductas desadaptativas); en tanto que las disfunciones cognitivas muestran deterioro en la orientación visuo-espacial, en la resolución de problemas y en la capacidad de abstracción.

Lóbulos temporales medios

Los lóbulos temporales constituyen el área específica de encéfalo ubicada ventralmente con aspecto cisu lateral. Su función está fuertemente relacionada a la audición, el lenguaje, la dicción y la memoria.

Los **lóbulos temporales medios** son una subregión de los lóbulos temporales. Abarcan dos áreas claves: el hipocampo y la amígdala. El primero está relacionado al procesamiento de la memoria a corto plazo; mientras que la segunda, a la elaboración de las respuestas emocionales.

Tanto las neuroimágenes de pacientes vivos como los cerebros post mortem de alcohólicos, deletan una reducción del volumen general de los lóbulos temporales medios. Los estudios neurohistológicos de conteo celular demostraron pérdida de neuronas hipocampales.

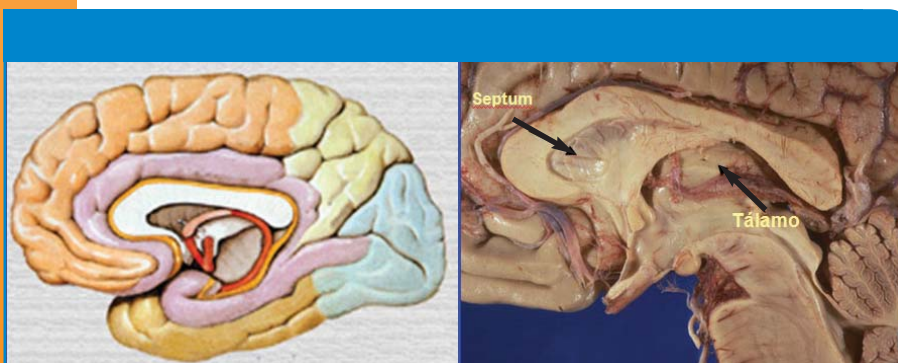
Aunque la reducción del volumen hipocampal sea muy baja, la alteración combinada de ésta área y el núcleo talámico puede contribuir a la amnesia global observada en algunos alcohólicos.

Diencefalo

Ubicada en el centro del cerebro, esta región actúa como una estación de relevo para las señales nerviosas que se trasladan de un área a otra.

El **diencefalo** es particularmente vulnerable en alcohólicos. Los cuerpos mamilares del hipotálamo, el núcleo dorsal talámico y las fibras que conectan estas dos estructuras son las principales áreas afectadas.

Los estudios estructurales en alcohólicos encontraron una significativa reducción volumétrica en los cuerpos mamilares y el tálamo, concomitante con el ensanchamiento del tercer ventrículo cerebral. Algunos trabajos muestran que el daño diencefálico produce alteraciones en la memoria.



El dibujo de la izquierda muestra la cara interna de un hemisferio cerebral. La foto de la derecha exhibe un cerebro humano, fijado *post mortem*, que señala el septum (un núcleo colinérgico) y el tálamo (estructura que forma parte del diencefalo).

Núcleos colinérgicos del prosencéfalo basal (PB)

El **PB** es una región situada en la porción basal-anterior del cerebro. Dentro de esa estructura se encuentran importantes **núcleos colinérgicos**, grandes poblaciones de células nerviosas que producen y liberan acetilcolina, que inervan al hipocampo.

Estudios neurohistológicos en cerebros *postmortem* de alcohólicos, encontraron una reducción en el

número de neuronas de dos núcleos colinérgicos del PB: el septum y el núcleo basal de Meynert. Estudios funcionales en pacientes alcohólicos revelaron que el daño del núcleo basal de Meynert produciría déficit de atención, en tanto que las lesiones del núcleo septal inducirían alteraciones de la memoria.

Cerebelo

Forma parte del cerebro posterior o rombencéfalo; está cubierto por la corteza cerebelosa y presenta un conjunto de núcleos cerebelosos profundos. En cuanto a su función, el cerebelo se encarga de recibir información visual, auditiva, táctil, de la posición del cuerpo en el espacio y de los músculos en movimiento. En él se integra toda esta información para hacer más precisa la coordinación de los movimientos del cuerpo.

Estudios de neuroimágenes estructurales y análisis neurohistológicos *post mortem* han demostrado **atrofia cerebelosa** en una gran proporción de alcohólicos. Esta anomalía estaría provocada por un encojimiento de las células cerebelares de Purkinje (un grupo de neuronas de gran tamaño, ubicadas en la corteza cerebelar). La atrofia de esta estructura se caracteriza clínicamente por la presencia de **ataxia**, es decir, pérdida de la capacidad de coordinación de los movimientos.

Resumiendo...

Principales áreas afectadas por el consumo crónico de alcohol	Efectos en la personalidad y en la conducta
Lóbulos frontales	Desinhibición, alteraciones emocionales, respuesta perseverativa; deterioro en la capacidad de orientación, en la resolución de problemas y en la abstracción.
Lóbulos temporales medios	Amnesia global.
Diencefalo	Alteraciones en la memoria.
Núcleos colinérgicos del PB	Alteraciones en la memoria y déficits atencionales.
Cerebelo	Ataxia, pobre coordinación muscular.

¿Y cómo produce el alcohol este efecto devastador?

Estos efectos neuropatológicos pueden ocurrir directamente, a través del impacto tóxico que la sustancia tiene sobre el cerebro, o indirectamente, a través del daño de otros órganos corporales (como el hígado), que subsecuentemente interfieren con el trabajo de las células nerviosas. El consumo crónico de alcohol está a menudo acompañado de deficiencias nutricionales, en particular de un inadecuado consumo y baja absorción de **tiamina**, un cofactor de distintas enzimas implicadas en el metabolismo de la glucosa cerebral. Debido a que la glucosa constituye el alimento de las neuronas, la carencia de esta vitamina puede inducir un severo daño en el sistema nervioso central. Por ejemplo, algunas investigaciones demuestran que la **encefalopatía de Wernicke** (trastorno demencial frecuentemente asociado al alcoholismo) podría ser causada por una deficiencia de tiamina, ya que los altos dosajes de esta sustancia han demostrado ser benéficos en las personas que sufren la afección.

El panorama es desalentador. Evidentemente, el consumo crónico de grandes cantidades de alcohol podría destruir el cerebro y la vida de los consumidores. Algunos científicos aseguran que si las llamadas

drogas recreacionales fueran herramientas, el alcohol podría ser considerado como una maza por el carácter extenso y demoledor de su impacto neurotóxico.

A esta altura del artículo, el buen lector se podría estar interrogando sobre la posibilidad de una “cura” (o retorno a un estado original sin daño), en los alcohólicos con trastornos neurodegenerativos. Los científicos han ensayado numerosos tratamientos farmacológicos para mejorar el funcionamiento neuropsicológico de los alcohólicos. Ninguno fue exitoso.

Aunque lo que sí parece dar resultado es la **voluntad** del propio alcohólico: con una abstinencia prolongada, suele ocurrir en algunos casos un lento recobro cerebral y cognitivo.

Una vez más se demuestra que la fuerza de voluntad humana alcanza fines vedados, por ahora, a los fármacos.

Consumo sub-crónico: la ingesta “binge”

La ingesta abundante y prolongada de alcohol puede dar lugar a cambios neurodegenerativos en el sistema nervioso central, pero... ¿qué sucede con otras modalidades de consumo?; ¿qué pasa con las personas que consumen mucho alcohol, pero en poco tiempo?; ¿y los que toman sólo dos copas en una fiesta?

Algunos estudios actuales señalan que el daño cerebral inducido por alcohol no tiene como condición necesaria a la ingesta crónica de la sustancia. Es decir, que otros patrones de consumo también podrían provocar cambios neuropatológicos en seres humanos.

En este sentido, recientes investigaciones señalan que un tipo de ingesta que está ganando popularidad en las sociedades actuales es el **consumo binge**, el cual se define como: “ingesta de grandes cantidades de alcohol en cortos períodos temporales”. Esta modalidad de consumo es muy peligrosa porque provoca efectos adversos de tipo sanitario, social y económico sobre gran parte de la población mundial. Un ejemplo de consumo binge es el llamado **alcoholismo de fin de semana**, en el cual la persona ingiere grandes cantidades de alcohol en un par de días, para luego abstenerse de la sustancia el resto de la semana.

Dentro del campo de la neuropatología alcohólica, diversos fueron los trabajos realizados para estudiar los posibles cambios neurodegenerativos inducidos por la ingesta binge de la sustancia. Estos trabajos se realizaron en humanos con problemas de abuso o dependencia al alcohol, y otros (la mayoría) se hicieron en ratas, intentando generar modelos animales de este tipo de ingesta.

Con relación a los estudios humanos, investigaciones con técnicas de neuroimagen demuestran que los jóvenes que consumen grandes montos de alcohol en cortos períodos temporales, sufren una pérdida significativa del volumen hipocampal. Si recordamos que el hipocampo es un área muy importante para el procesamiento y la consolidación de memorias recientes, podremos entonces especular el terrible impacto que provocaría esta modalidad de ingesta en los consumidores juveniles.

De la mano de los estudios en humanos, las investigaciones con ratas demuestran que una administración de etanol de 9 a 12 g/kg por día durante 2 o 4 días (realmente mucho, mucho, mucho alcohol...), provoca neurodegeneración en porciones específicas de la formación del hipocampo (la corteza entorrinal y el giro dentado), en regiones olfatorias como el bulbo olfatorio y la corteza piriforme anterior, y en áreas de procesamiento emocional como la corteza insular. Estos estudios, que datan de unos diez años atrás, reportaron que para la inducción de muerte neuronal es necesario administrar la sustancia, al

menos, dos días consecutivos. Sin embargo, gracias a la sensibilidad de las técnicas histológicas disponibles en nuestro propio laboratorio, se descubrió que un solo día de administración *binge* es suficiente para causar neurodegeneración en áreas cerebrales como la corteza entorrinal, la corteza piriforme, el giro dentado ventral y el bulbo olfatorio.

Muerte neuronal tras un día de intoxicación etílica



Agua



Un cerebro de rata (aprox. 3 cm. de largo) "mirando" hacia la izquierda. La flecha señala la corteza entorrinal, una de las áreas afectadas por el alcohol.



Alcohol

A la izquierda vemos dos fotos de secciones de la corteza entorrinal lateral de ratas, cuyos cerebros fueron teñidos con la técnica Amino-Cupro-Agéntica para la identificación de neuronas muertas. La de abajo (alcohol) representa un animal tratado con 5 g/kg de etanol, tres veces durante el día, en administraciones separadas cada ocho horas. En cambio, la foto de arriba (agua) figura a un animal administrado tres veces con agua, en las mismas condiciones experimentales que el animal tratado con etanol. Nótese que la foto de abajo denuncia muerte de cuerpos neuronales (flecha azul) y de dendritas (flecha verde) en las capas II y III de la corteza entorrinal lateral. Por su parte, la foto de arriba no manifiesta muerte de neuronas, ni de dendritas (la flecha amarilla señala la tinción normal de los núcleos neuronales).

Consumo agudo: los blackouts

De acuerdo con lo arriba enunciado, la ingesta abundante de alcohol puede llegar a producir cambios neurodegenerativos y alteraciones mentales gravísimas. Pero... ¿hace falta que uno tome mucho alcohol para sufrir alteraciones en su inteligencia? Investigaciones en seres humanos demostraron que esta sustancia produce alteraciones en la memoria después de haber ingerido tan sólo uno o dos tragos. Este deterioro mnésico sería dosis-dependiente: a mayor cantidad de alcohol, mayor alteración en la memoria.

Incluso, bajo ciertas circunstancias, el alcohol puede bloquear completamente la capacidad para formar memorias de eventos que transcurren mientras una persona está intoxicada. Este tipo de daño es conocido como **blackout**.

Para entender mejor el concepto de *blackout*, lo ilustraremos con un ejemplo. Imaginémonos a un joven que entra en una fiesta en casa de sus amigos y bebe unos tragos. Al principio se muestra alegre,

desinhibido y charlatán. Después empiezan los desbandes: sin querer, rompe un vaso; más tarde un plato y, aún más tarde... una amistad. Al día siguiente, cuando un amigo lo interroga por su comportamiento, nuestro joven alega no recordar nada de lo sucedido. Esto es un *blackout*.

Los *blackouts* son muy comunes en los bebedores sociales y en los jóvenes "bebedores de fin de semana". Los mecanismos que subyacen a los *blackouts* incluyen la disrupción de la actividad del hipocampo, una región que juega un rol central en la formación de memorias autobiográficas.

Algunas variables que modulan el daño cerebral inducido por alcohol: sexo y edad

Sexo

¿Varones y mujeres responden al alcohol de la misma manera? Ya sea en serio o en broma, mucho se ha hablado sobre el tema. Aunque pequen de machistas, hay sentencias populares que nos dicen mucho sobre el efecto diferencial que el alcohol ejerce en uno y otro sexo. Si nos apoyamos en estas afirmaciones, las mujeres serían más sensibles que los hombres al impacto neurofarmacológico de la sustancia y, por lo tanto, a sus efectos adversos sobre la inteligencia y la conducta.

Científicamente, está comprobado que las mujeres son más sensibles que los varones a las alteraciones cognitivas del alcohol; a pesar de que ellas lo consuman en menor cantidad y durante menos tiempo que ellos. ¿Cómo se explica? La respuesta de la ciencia es compleja, pues para contestar la pregunta se deben tener en cuenta todas las variables en juego. En el caso particular del tema que estamos tratando, deberíamos considerar la experiencia previa con la droga y las diferencias biológicas. Veamos de qué se trata...

Experiencia previa con la droga: Generalmente, los varones toman más alcohol que las mujeres y beben con mayor frecuencia que ellas. Esta circunstancia lleva a que el cerebro del varón adquiera una mayor tolerancia a los efectos de la droga. Luego de una larga experiencia con el alcohol, el cerebro del varón se "acostumbra" a la presencia de la droga y, por lo tanto, necesita cada vez mayores dosis para provocar el resultado buscado. De ahí, en parte, por qué los varones son más resistentes a los efectos conductuales del alcohol. Pero no es todo.

Diferencias biológicas: Hay muchas investigaciones que demuestran que las mujeres tendrían una mayor vulnerabilidad biológica frente al alcohol. Es decir, que éstas serían más sensibles que los varones frente al efecto farmacológico de la droga.

Para demostrarlo los científicos buscaron dos voluntarios: un hombre y una mujer con la misma experiencia previa con la sustancia. Luego los indujeron a ingerir exactamente la misma cantidad de alcohol. Esperaron unos minutos... y después extrajeron una pequeña muestra de sangre para medir la concentración etílica. El resultado fue que la mujer acusó un mayor nivel de alcohol que el varón. Pero, ¿cómo

tuvo una concentración más alta, si ella había consumido exactamente la misma dosis?...

Varones y mujeres procesan el alcohol de diferente manera, porque sus organismos son sutilmente disímiles. La mujer tiene un menor porcentaje de agua en su organismo, un mayor porcentaje de ácidos grasos y tiende a metabolizar al alcohol más lentamente, debido a los menores niveles de **alcoholdehidrogenasa** en la mucosa del estómago. Por estos factores las mujeres presentan concentraciones de alcohol en la sangre más altas que los varones y, por lo tanto, una mayor vulnerabilidad a sus efectos orgánicos y conductuales.

¿Pero qué sucede con respecto al daño cerebral? ¿Son también las mujeres más sensibles que los varones a los cambios neurodegenerativos inducidos por alcohol? Los hallazgos se vuelven contradictorios. Hay estudios basados en técnicas de neuroimagen que apoyan la hipótesis de que las mujeres serían más sensibles a los efectos neurodegenerativos de la droga, ya que éstas demuestran un mayor daño cerebral que los hombres. Otros estudios, basados en las mismas técnicas, contradicen este dato argumentando que no habría tales diferencias o, incluso, que los hombres estarían más afectados que ellas. Los que defienden la vulnerabilidad femenina la confirman basándose en las diferencias metabólicas entre los sexos (ya esbozadas más arriba); y los que aseguran que los hombres serían más sensibles, sostienen que el cerebro de las mujeres estaría más protegido que el de los varones por la mayor concentración de **estrógeno**, hormona sexual reconocidamente neuroprotectora.

¿Por qué estos resultados contradictorios entre distintos investigadores que estudian la misma temática? Nos animamos a afirmar que existen dos factores que intervienen en esta controversia: a) las diferencias individuales de los sujetos en estudio, y b) las limitaciones técnicas.

a) Con respecto al primer punto, los cerebros de las personas tienen características distintas, es decir que, inclusive en personas saludables, podríamos encontrar diferencias en el tamaño de áreas específicas como por ejemplo el cuerpo calloso (área de tamaño muy variable de sujeto a sujeto). Estas diferencias en el tamaño de los cerebros dificultan los estudios comparativos: no comparamos exactamente la misma cosa. La manera ideal de realizar este tipo de estudios sería comparar al sujeto consigo mismo, es decir cotejar el cerebro de la persona cuando está sano, con el cerebro de la misma persona después de haberse vuelto alcohólica. Pero esto es difícil de lograr, y rara vez sucede.

b) Las técnicas de neuroimagen proporcionan una imagen muy difusa del cerebro, lo cual determina una medición muy grosera. Casi nunca pueden identificar, por ejemplo, núcleos o subnúcleos de las distintas estructuras cerebrales. Los investigadores que utilizan estas técnicas (aún los más experimentados) no consiguen a veces identificar el área que ellos estudian, y entonces consultan a los neuroanatomistas, quienes no siempre pueden clarificarlo. En los trabajos mencionados, se emplearon neuroimágenes para calcular el tamaño cerebral de los dos sexos en áreas específicas. Quizás la diferencia sexual frente al impacto neurotóxico del alcohol sea aún más sutil que lo esperado, y entonces no sea detectable con los métodos disponibles hasta la fecha. Eso explicaría, en parte, la pobreza actual en el conocimiento de este tema.

¿Y las investigaciones con animales?... ¿acabaron con las dudas? Hasta el momento, existen muy pocos

estudios animales dirigidos a la evaluación de las posibles diferencias sexuales en el daño cerebral inducido por alcohol. Uno de los más recientes y completos testeó la hipótesis de la mayor vulnerabilidad neuropatológica de las hembras frente a una ingesta crónica de la droga. En este trabajo se evaluó la neuropatología en el cuerpo caloso, en el septum medial y en la corteza frontal. Se encontró un adelgazamiento del cuerpo caloso, una disminución en el número de células del septum y un encogimiento de la corteza frontal. Pero no se halló ninguna diferencia entre los dos sexos. Machos y hembras respondieron de la misma forma frente al impacto neurotóxico del alcohol.

¿No existirían, entonces, diferencias sexuales en el efecto neurotóxico del alcohol? No; porque en este estudio nos encontramos, otra vez, con fuertes limitaciones técnicas que impiden un real acercamiento al proceso neuropatológico. Los investigadores se limitaron a utilizar técnicas muy groseras para medir el daño cerebral: medición del grosor del cuerpo caloso y de la corteza frontal, conteo de neuronas en el septum a través de una técnica diseñada para identificar células vivas (Nissl). Si los investigadores hubieran examinado, por ejemplo, alteraciones neuromorfológicas más sutiles, o anomalías neuroquímicas en las “áreas blanco” del alcohol, quizás se hubiesen encontrado las esperadas diferencias entre machos y hembras.

Edad

La edad de una persona es un factor muy importante en los efectos dañinos que el alcohol ejerce sobre el sistema nervioso. En otras palabras, el daño cerebral generado por la ingesta de alcohol no es igual en un niño, en un adolescente o en un adulto; porque el cerebro cambia a lo largo del desarrollo y, con ello, su vulnerabilidad a los agentes neurotóxicos.

Hasta hace poco se creía que la maduración del sistema nervioso se completaba en la pubertad. Sin embargo, estudios en varias especies de mamíferos, incluyendo seres humanos, demostraron que la adolescencia no es sólo un periodo de cambios desde el punto de vista psico-social, sino que también es una etapa de grandes transformaciones neurobiológicas. Más aún, actualmente sabemos que en el cerebro adulto hay regiones en las que se generan nuevas neuronas que deben madurar para formar nuevos circuitos.

Con estas ideas en mente, nos enfocaremos en las particularidades de los efectos adversos del alcohol en la vida fetal y en la adolescencia (los efectos en los adultos han sido expuestos en el capítulo anterior).

Efectos del alcohol durante la vida intrauterina

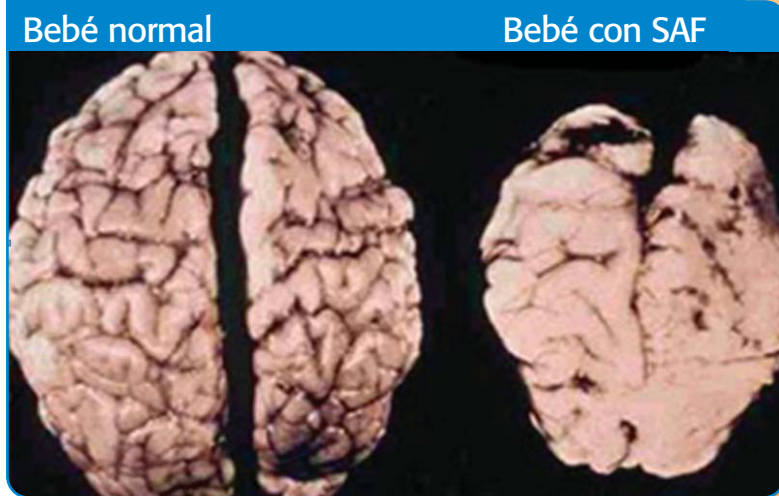
Debido a que el alcohol atraviesa la placenta, cada vez que una mujer embarazada ingiere alguna bebida alcohólica, igualmente su bebé recibe una dosis de la droga. Los efectos adversos son particularmente graves, ya que expuestos al alcohol durante la vida intrauterina, pueden presentar un daño severo e irreparable de su sistema nervioso.

Uno de los problemas derivados del consumo materno de alcohol más alarmante es el **síndrome alcohólico fetal** (SAF). Este trastorno se caracteriza por anomalías craneofaciales que tienen los niños al nacer y déficits neuropsicológicos que se manifiestan durante la infancia. Los estudios neuroanatómicos en estos niños han revelado que varias estructuras son más pequeñas que lo normal. Las más frecuentemente afectadas son: el cuerpo caloso, el cerebelo y los ganglios basales. Las alteraciones de las funciones cerebrales se manifiestan a través de una pobre coordinación motora, hiperactividad y retraso mental.

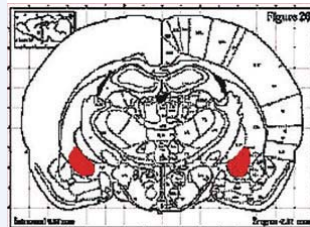
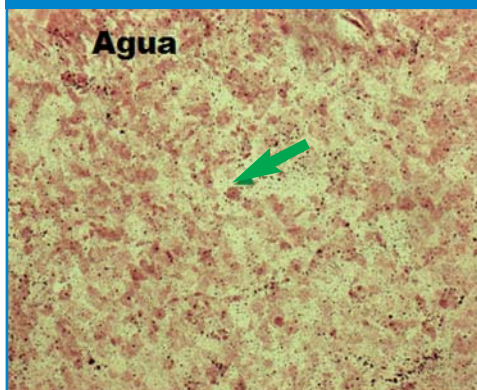
No todos los niños expuestos al alcohol durante el embarazo desarrollan el SAF, pero igualmente pue-

den sufrir serias alteraciones mentales. Esta condición es referida como desorden del neurodesarrollo relacionado al alcohol. Estos niños suelen tener problemas de aprendizaje, incapacidad para concentrarse y dificultades para las relaciones sociales. También es cierto que no todo consumo de alcohol durante el embarazo conlleva irremediablemente a un daño en el bebé. Sin embargo, no existe una dosis que se considere segura. Se ha demostrado, al menos en ratas, que aun dosis pequeñas son capaces de generar alteraciones funcionales permanentes.

Muchos estudios con animales sugieren que la reducción del tamaño de las estructuras cerebrales que produce el alcohol durante el desarrollo, se debe a la muerte de miles de neuronas. Por ejemplo, en un experimento realizado en nuestro laboratorio, se administró alcohol a ratas de 7 días (las cuales presentan un desarrollo equivalente al de los fetos humanos durante el tercer trimestre de gestación), y luego de 24 horas se sacrificaron los animales para la posterior aplicación de técnicas neurohistológicas que detectan neuronas muertas. Los cerebros de las ratas tratadas con alcohol presentaron una enorme cantidad de neuronas teñidas, lo que indica que el alcohol provocó una **extensiva muerte neuronal**.



Muerte neuronal provocada por alcohol en animales infantiles



El diagrama superior pertenece al atlas del cerebro de la rata y señala, en rojo, la ubicación de la amígdala, una estructura implicada en las emociones.

Las fotos de la izquierda son secciones de la amígdala de ratas de 7 días tratadas con alcohol o con agua. Luego de 24 horas se sacrificaron los animales y sus cerebros fueron teñidos con dos técnicas histológicas: nissl, para detección de neuronas que no sufrieron daño (en color rosado -flecha verde-); y la técnica aminocupro-argénica, que tiñe de negro las neuronas muertas (flechas azules). Como se ve, el etanol provoca un daño en esta importante estructura cerebral. El mismo efecto se manifiesta en muchas otras partes del cerebro.

Adolescentes y alcohol

La mayoría de las personas empezamos a tomar bebidas alcohólicas durante nuestra juventud. Asimismo el consumo abusivo comienza en la adolescencia, particularmente en las fiestas de fin de semana. En este sentido, es sorprendente que la inmensa mayoría de las investigaciones con alcohol se realizaran en organismos adultos. La razón es que sólo recientemente se ha consolidado el concepto de que el cerebro joven tiene una neurofisiología distinta, tanto de la del adulto como del infante. Siendo así, es esperable que la vulnerabilidad del adolescente a los efectos tóxicos del alcohol sea diferente a la de otras etapas, tal como veíamos que ocurre con los bebés.

Los experimentos en roedores confirman esta idea. Cuando se administra alcohol a una rata, tal como ocurre en personas alcoholizadas, se observa pérdida en la coordinación motora y, en dosis mayores, sedación. Si se compara el nivel de incoordinación y sedación entre ratas adolescentes y ratas adultas que reciben la misma dosis de alcohol, se constata que las ratas maduras quedan más afectadas que los animales jóvenes. En otras palabras: para que una rata adolescente quede dormida, se requiere una dosis más grande.

Ahora bien, cuando se evalúan los efectos dañinos del alcohol en el cerebro, los resultados se invierten. Por ejemplo, en cultivos con células de hipocampo se demostró que el alcohol inhibe más severamente la potenciación a largo plazo (fortalecimiento de las sinapsis que subyace al aprendizaje) en neuronas de animales adolescentes. Otros estudios funcionales, realizados con el laberinto acuático, encontraron también que las ratas jóvenes tratadas con alcohol tienen más dificultades para resolver esta tarea que los animales adultos. Exactamente la misma conclusión se obtuvo en una prueba de memoria espacial efectuada con seres humanos. Todos estos datos refuerzan la noción de que el hipocampo adolescente (la estructura clave para el aprendizaje y la memoria) es más vulnerable a los efectos perjudiciales del etanol que el hipocampo adulto.

Los estudios neuroanatómicos son aún más alarmantes: cuando se evaluó la muerte neuronal en ratas que permanecieron alcoholizadas durante cuatro días consecutivos, se encontró que los animales adolescentes presentaban mayor cantidad de neuronas muertas que los adultos. Específicamente, se halló que tanto las regiones anteriores de la corteza piriforme y la corteza perirrinal, como las porciones anteriores de las regiones corticales olfatorias, fueron más afectadas en ratas adolescentes que en ratas adultas. Otra investigación, publicada el año pasado, patentizó que dosis bajas de alcohol en ratas jóvenes inhiben el nacimiento de neuronas que normalmente ocurre en el hipocampo y el bulbo olfatorio. Dosis más altas,

pero no alejadas de las ingeridas por muchos jóvenes, **bloqueaban completamente** la neurogénesis. En concordancia con estos estudios en animales, una exploración con resonancia magnética en muchachos alcohólicos confirmó que sus hipocampos eran más pequeños que el de aquellos chicos que no eran dependientes.

De esta manera, podemos concluir que la naturaleza parece haber jugado una mala pasada a los jóvenes: por un lado, tienen mayor

Adolescente normal

Adolescente alcohólico



Reducción del hipocampo en adolescentes alcohólicos detectada con resonancia magnética.

capacidad para resistir los efectos sedativos y de incoordinación motora, lo que les facilita beber mayores cantidades de alcohol; pero por otro lado, el daño cerebral que la droga les puede generar es mucho más grave que en los adultos.

Conclusiones

Intentamos describir los aspectos básicos del daño cerebral inducido por alcohol. Hemos hablado de las técnicas utilizadas para investigar el problema y nos anotamos de sus alcances y limitaciones. También describimos el cerebro humano y su fragilidad ante la acción farmacológica del alcohol; estudiamos las áreas afectadas y las consecuencias funcionales que se derivan del daño. Además, repasamos los experimentos realizados en animales de laboratorio y aprendimos el significado de la palabra modelo experimental.

Resumamos los interrogantes más importantes del problema. Para ello nos animaremos a contestar las preguntas formuladas en el inicio:

Para que el alcohol llegue a matar neuronas, ¿es necesario que una persona se convierta en alcohólica?

El alcohol puede inducir daño cerebral, inclusive en personas no alcohólicas. Estudios científicos en humanos y en animales experimentales demuestran que esta droga puede producir efectos neuropatológicos en sujetos no dependientes a la sustancia. Un dato importante que respalda esta afirmación, proviene de los estudios experimentales que muestran la muerte de neuronas en animales tratados durante **un solo día** con una fuerte dosis de alcohol.

¿Existe la posibilidad de recuperación cerebral, luego del daño?

Se han ensayado numerosos tratamientos farmacológicos para mejorar el funcionamiento mental de los alcohólicos, pero ninguno fue completamente exitoso. No obstante, ciertos estudios demuestran que una abstinencia prolongada puede favorecer, en algunos casos, el lento recobro cognitivo del sujeto dañado.

Si el alcohol es consumido voluntariamente sólo por los humanos, ¿por qué se investiga con ratas?

En el campo de la neuropatología alcohólica hay muchísimas preguntas por responder. Algunas de ellas pueden abordarse estudiando a los seres humanos que abusan del alcohol; por ejemplo, estudiando la estructura y fisiología cerebral con técnicas modernas de neuroimagen, o evaluando su capacidad intelectual con pruebas específicas de aprendizaje y memoria. Existen otras preguntas que, ya sea por cuestiones éticas o por limitaciones tecnológicas, no pueden estudiarse directamente en personas, y es por ello que se acude a los llamados **modelos animales**.

Los modelos animales son importantes herramientas para identificar las áreas cerebrales dañadas, los

sistemas de neurotransmisión afectados, y las alteraciones conductuales inducidas por la droga. Sin ellos, sería prácticamente imposible acceder a esos datos.

Contrariamente a lo que se podría pensar, lo que hace el alcohol en el cerebro de las ratas no está muy alejado de lo que él causa en los cerebros humanos. Si se trabaja con un buen modelo animal, éste permitirá predecir lo que ocurre en el sistema nervioso de un ser humano intoxicado.

¿Es cierto que el cerebro de las mujeres es más vulnerable que el de los hombres?

La respuesta no es fácil. Algunas investigaciones afirman que las mujeres serían más vulnerables que los varones al daño cerebral provocado por el alcohol. Por otro lado, otros trabajos demuestran que no habría diferencias significativas entre los volúmenes cerebrales de varones y mujeres dependientes a la droga, y, finalmente, existen estudios que manifiestan que los cerebros de los hombres estarían más afectados que el de las mujeres por el consumo crónico de la sustancia. Estas controversias nacen a partir de las diferencias metodológicas que separan a las distintas investigaciones (las características de la población estudiada no es la misma en todos los reportes) y a las limitaciones técnicas de los trabajos sobre este tema.

¿Los adolescentes son afectados de diferente forma que los adultos?

Algunas investigaciones recientes explicitan que adolescentes y adultos responden de diferente forma frente al alcohol. Se ha demostrado, por ejemplo, que los adultos son más sensibles que los adolescentes a los efectos sedativos y a la disrupción de la coordinación muscular. Sin embargo, los adolescentes mostraron ser más vulnerables a los efectos perjudiciales que el alcohol induce sobre el aprendizaje y la memoria. Además, estudios experimentales que aplicaron grandes dosis de alcohol a ratas de laboratorio, comprobaron que los animales adolescentes serían más sensibles a la muerte neuronal en **regiones cerebrales frontales**.

Bibliografía

- Balaszczuk, V., C. Bender, G. Pereno y C. Beltramino**, 2006. "Daño cerebral inducido por etanol en etapas postnatales tempranas". VIII Congreso Argentino de Psiquiatría y IV Congreso Latinoamericano de Psiquiatría. Bs. As. 6-8 de septiembre, p. 3
- Bender C, de Olmos S, Manzini F, Heimer L, de Olmos J** (2005) The use of amino-cupric-silver method for the impregnation of the somatodendritic and terminal axon degeneration in the central nervous system of animals models of excitotoxicity and schizophrenia, and after acute and subchronic binge ethanol administration. International society of Neuroscience, Washington DC, November, program N° 4553
- Bender C, de Olmos S, Manzini F, de Olmos J** (2006) Nuevas aplicaciones de la técnica amino-cupro-argéntica (A-Cu-Ag) y su comparación con fluoro-jade B (FJ-B) en la eficacia para detectar neurodegeneración inducida por MK801, etanol y ácido quinolinico. *VIII Taller Argentino de Neurociencia*, Huerta Grande, Córdoba 5-9 de abril, p. 115
- Carlson, N. R.** 2006. Fisiología de la conducta. Editorial Pearson, 8ª edición.
- Collins, M. A., J. Y. Zou y E. J. Neafsey.** 1998. "Brain damage due to episodic alcohol exposure in vivo and in vitro: furosemide neuroprotection implicates edema-based mechanism". *FASEB J* 12:221-230.
- Corso, T. D., H. M. Mostafa, M. A. Collins y E. J. Neafsey.** 1998. "Brain neuronal degeneration caused by episodic alcohol intoxication in rats: Effects of Nimodipine, 6,7-Dinitro-quininoxaline-2,3-dione, and MK-801". *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 22:217-224.
- Crews, F. T., C. J. Braun, B. Hoplight, R.C. Switzer y D. J. Knapp.** 2000. "Binge ethanol consumption causes differential brain damage in young adolescent rats compared with adult rats". *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 24:1712-1723.
- Crews, F.T., A. Mdzinarishvili, D. Kim, J. He y K. Nixon.** 2006. "Neurogenesis in adolescent brain is potently inhibited by ethanol". *Neuroscience* 137: 437-445.
- De Bellis, M., D. Clark, S. Brees, P. Soloff, A. Boring y J. Hall.** 2000. A. Kersh, M. Keshavan. "Hippocampal volume in adolescent-onset alcohol use disorders". *Am. J. Psychiatry* 157:737-744.
- Fadda, F. y Rossetti, Z.** 1998. "Chronic ethanol consumption: from neuroadaptation to neurodegeneration". *Progress in Neurobiology*, 56: 385-431.
- Hommer, W., R. Momenan, E. Kaiser y R. Rawlings.** 2001. "Evidence for a gender-related effect of alcoholism on brain volumes". *Am. J. Psychiatry* 158: 198-204.
- Manzini, F. y de Olmos, J.** 2006. "24 horas de fuerte intoxicación etílica induce muerte neuronal en ratas adultas". VIII Taller Argentino de Neurociencias. Huerta Grande, Córdoba, 5-9 Abril.
- Manzini, F. y de Olmos, J.** 2006. "Muerte neuronal inducida por 24 horas de intoxicación etílica en ratas: ¿edema cerebral? ¿hipofunción NMDA glutamatérgica?". VIII Congreso Argentino de Neuropsiquiatría. Buenos Aires, La Rural, 6-8 Septiembre.
- Naimi, T., R. Brewer, A. Mokdad, C. Denny, M. Serdula y J. Marks.** 2003. "Binge drinking among US adults". *JAMA*:70-75.
- Pfefferbaum, A., M. Rosenbloom y A. Deshmukh.** 2001. "Sex differences in the effects of alcohol on brain structure". *Am. J. Psychiatry* 158:188-197.
- Savage, L., P. Candon y H. Hohmann.** 2000. "Alcohol-induced brain pathology and behavioral dysfunction: using an animal model to examine sex differences". *Alcohol Clin Exp Res.* 24: 465-475.
- Sullivan, E., R. Fama, M. Rosenbloom y A. Pfeferbaum.** 2002. "A profile neuropsychological deficits in alcoholic women". *Neuropsychology*, 16: 74-83.

Índice

Introducción	1
Explorando el cerebro	2
Fraccionando al sistema nervioso	2
Huecos en el cerebro	3
Peajes en el cerebro	3
¿Cómo funciona el sistema nervioso?	4
¿Cómo se evalúa si el alcohol daña el cerebro?	5
Estrategias para la detección de daño cerebral provocado por alcohol	6
Estudios anatómicos en seres humanos	6
Estudios funcionales en seres humanos	7
Estudios en animales de laboratorio	8
Estudios anatómicos	9
Estudios funcionales en animales	9
Cultivos celulares	10
Alcohol y daño cerebral	11
Consumo crónico	11
Áreas afectadas por el alcoholismo crónico	11
¿Y cómo produce el alcohol este efecto devastador?	13
Consumo sub-crónico: la ingesta "binge"	14
Consumo agudo: los blackouts	15
Algunas variables que modulan el daño cerebral inducido por alcohol: sexo y edad	16
Sexo	16
Edad	18
Efectos del alcohol durante la vida intrauterina	18
Adolescentes y alcohol	20
Conclusiones	21
Bibliografía	23

Trabajos seleccionados en la Convocatoria 2007

Características de una alimentación nutritiva y saludable.

Lactancia Materna: lo mejor para comenzar.

L. Pascual de Unia, M. Chesta, J. Daroni, Ma. Alejandra Carreón, A. Eynard

Terremotos: Nuestro planeta vibra bajo el poder de su energía.

G. Sagripanti, A. Bettioli, C. Seitz

**La Tierra primitiva y su transformación en un planeta habitable,
evidencias del registro geológico (rocas y minerales).**

F. Gómez

Vacunas: un mundo en el maravilloso universo del sistema inmune.

I. Novak

**Daño cerebral provocado por alcohol: una revisión de estudios en seres humanos
y en animales de experimentación.**

F. Manzini, C. Bender

**Algunos mitos y verdades de la Energía Nuclear:
sus usos en beneficio de la gente.**

A. Maiztegui, C. Gho

LA CIENCIA EN LA ESCUELA

El uso de los descubrimientos científicos y tecnológicos pueden afectar, positiva o negativamente, al bienestar y al desarrollo de la sociedad.

Nos encontramos ante la paradoja de una sociedad cada vez más tecnificada y con una mayor dependencia científica y, al mismo tiempo, escasamente informada en estas disciplinas.

Si la ciencia y la tecnología están cada vez más presentes en nuestras vidas, la comprensión de este fenómeno por parte de toda la sociedad se considera como uno de los valores intrínsecos de la democracia.

La ciencia es de todos, y para lograr su apropiación la escuela desempeña un rol fundamental. Docentes y directivos se cuestionan constantemente sobre la correspondencia entre el conocimiento científico y el conocimiento que se enseña en la escuela.

Al mismo tiempo, desde los ámbitos de investigación se evidencia la necesidad de transmitir el conocimiento producido a la sociedad.

Para que la ciencia llegue a la escuela, este conocimiento necesita ser adaptado para su difusión y enseñanza, es decir, que el conocimiento científico se convierta a través de sucesivas simplificaciones en conocimiento escolar, adecuado para alumnos de diferentes edades y desarrollo intelectual.

CORDOBENSIS pretende conducir este esfuerzo de transposición didáctica, y convertirse así en un instrumento de divulgación científica que permita llevar aquellos conocimientos generados por los investigadores cordobeses a todas las escuelas de nuestra provincia.



Gobierno de Córdoba
Ministerio de Educación

CEDEPAP
CENTRO DE DESARROLLO
DE PROYECTOS AVANZADOS



AGENCIA
CORDOBA
CIENCIA
S.E.