

# Adaptación al uso del alcohol \*

## Introducción

El alcohol es una de las drogas de más amplio (ab)uso en la historia de la humanidad, contribuyendo directa o indirectamente a una variedad de serios desórdenes en diferentes órganos del cuerpo. Este solvente puede ser tolerado a niveles relativamente altos, v.g., en los Estados Unidos de Norteamérica, el nivel de etanol en la circulación sanguínea considerado legalmente como indicativo de intoxicación, es alrededor de 20mM, lo que equivaldría a un total de 6 mls de alcohol libre circulando en la sangre. La ingesta crónica excesiva de etanol a través de muchos años, causa un grado de adaptación, de modo que un individuo puede mantener altas concentraciones de alcohol circulando en su torrente sanguíneo y permanecer relativamente funcional. Esta tolerancia, sin embargo, tiene un precio, pudiendo desarrollarse un daño serio en diferentes tejidos, más comúnmente en el hígado, pero también en el cerebro, páncreas y corazón; además de disminución en la resistencia a infecciones.

El mecanismo por el cual el etanol ejerce sus efectos en el funcionamiento de los diferentes órganos no se conoce. Por lo que a su metabolismo se refiere, el hígado es el principal sitio de degradación del etanol, donde es convertido por la enzima Alcohol Deshidrogenasa hasta acetaldehído, con reducción de NAD. El acetaldehído es entonces metabolizado hasta acetil-CoA, principalmente mediante una deshidrogenasa mitocondrial. Contribuciones mucho más pequeñas a la degradación del etanol, están dadas por otras vías, tales como la peroxidasa o un sistema microsomal oxidativo del etanol; además de la formación, en mucho menores cantidades, de fosfatidil-etanol y acil-ésteres del etanol. Sin embargo, es difícil explicar la gran diversidad de los sitios de acción del etanol sobre la base de estas actividades metabólicas, confinadas principal-

mente al hígado; de manera que los esfuerzos en la investigación se han enfocado al estudio de los efectos biofísicos del etanol, específicamente; su interacción con las membranas biológicas, donde pudiera estar ejerciendo un efecto generalizado y no necesariamente relacionado con su metabolismo.

## Interacciones del etanol con las membranas biológicas

El etanol y otros alcoholes de cadena corta pueden penetrar rápidamente la bi-capa lipídica, afectando sus propiedades fisicoquímicas y, por lo tanto, estructurales. Se sabe relativamente poco acerca de la naturaleza de las interacciones del etanol con los componentes de la membrana o los sitios específicos que son afectados; de hecho, no está claro si el etanol se distribuye uniformemente en las membranas, aunque la asimetría de ésta, permite pensar que la molécula tenderá a concentrarse en ciertas zonas y a quedar excluida de otras. Estudios realizados con fluorescencia o con resonancia de spin del electrón, indican que el etanol en concentraciones mayores a 20mM, causa un desorden generalizado en el centro hidrofóbico de la membrana, incrementando la movilidad de los fosfolípidos de cadena acílica; sin embargo, probablemente también interactúa con las cabezas polares. Hitzeman et. al. (1986), reportaron que el etanol ejercía un efecto ordenador en la superficie de la membrana y un efecto desordenador al interior de ésta, en membranas sinápticas de cerebro de rata. Además de los componentes moleculares de las membranas, el etanol afecta a una serie de enzimas enlazadas a éstas, inhibiéndolas en unos casos y activándolas en otros, pero el mecanismo de acción del etanol con las proteínas aún no se ha esclarecido.

## Adaptación al uso del alcohol: tolerancia de membrana

Como se mencionó al principio, ante la ingesta de cantidades elevadas de alcohol por períodos prolongados, los organismos tienden a desarrollar una serie de respuestas adaptativas a la presencia constante del etanol, muy probable-

\* Beatriz Flores Samaniego. Instituto de recursos, Universidad del Mar.

mente para contrarrestar los efectos nocivos del solvente. A finales de 1970, Chin y Goldstein fueron los primeros en demostrar que tal adaptación fisiológica estaba acompañada por el desarrollo de una resistencia al efecto desordenador del etanol en las membranas sinaptosomales de cerebro de rata y posteriormente se confirmó esto para otros tipos de membranas: de eritrocitos, de mitocondrias de hígado, y de microsomas de hígado y páncreas (Taraschi y Rubin, 1985). La respuesta adaptativa es detectable en preparaciones de membranas aisladas de ratas sometidas a ingesta de etanol, las cuales presentaron concentraciones de hasta 50mM en su torrente sanguíneo. Esta "adaptación de la membrana", no es selectiva para el etanol, haciéndose extensiva a los anestésicos generales. Los componentes moleculares involucrados en la adaptación no se conocen, pero se sabe que ésta se lleva a cabo a nivel de los fosfolípidos, sin que dependa de las proteínas de membrana o de los componentes lipídicos neutros. Algunas evidencias, muestran que tanto la composición como el arreglo de las cadenas laterales de los ácidos grasos y de las cabezas polares, juegan un papel importante y son modificados durante la adaptación de membrana (Hoek y Taraschi, 1988); adicionalmente, referencias recientes indican que tratamientos crónicos con alcohol en ratas, resultan en una pérdida significativa de actividades de membrana en neuronas, como es la fosfolipasa C específica para fosfatidil-inositol-4,5-bifosfato (Pandey, 1996) además de que el desarrollo de tolerancia al alcohol, está acompañado por cambios adaptativos en las respuestas electrofisiológicas de las neuronas del hipocampo (Reynolds, et. al., 1990) así como de un incremento en los niveles de proteína-quinasa C (Messing, et.al., 1991).

### **Adaptación al uso del alcohol: tolerancia social**

Del mismo modo en que un organismo puede adaptarse a la presencia permanente del alcohol y continuar funcionando, aunque mediocrementemente y en detrimento de algunos de sus órganos; en nuestra organización social actual, también nos hemos adaptado a la presencia del alcohol, desarrollando una especie de "tolerancia social", que hace que la sociedad como un todo funcione mediocrementemente y que algunos de sus miem-

bros sufran un franco deterioro por su presencia. Ejemplos de ello son las mujeres y los niños, principales víctimas del uso de bebidas embriagantes entre los miembros de las comunidades humanas. En nuestro país, algunas comunidades indígenas han prohibido, desde hace aproximadamente cuatro años, el uso del alcohol entre sus miembros; siendo acatada esta medida por todos y cuyos resultados positivos son palpables. Sería loable que todos, indígenas y mestizos, habitantes todos de un país rico en recursos naturales y fuerza de trabajo; reflexionáramos acerca de las desventajas que conlleva la tolerancia a la presencia constante del alcohol y restringiéramos su uso para ocasiones especiales. Nadie ignora o desconoce el importante papel cultural que juegan las bebidas alcohólicas y fermentadas entre los pueblos, ya que incluso se usaron en ceremonias religiosas desde hace milenios; sin embargo, como mencioné al principio, actualmente el alcohol es más una droga amplia y legalmente abusada, que un instrumento de comunicación humana.

### **Bibliografía**

- Chin, J.H. & Goldstein, D.B. (1977). *Science* 196, 684-685.
- Hitzemann, R.J., Schueler, H.E., Graham-Brittain, C. & Kreishman, G.P. (1986). *Biochim. Biophys. Acta* 859, 189-197.
- Hoek, J.B. & Taraschi, T.F. (1988). *TIBS* 13, 40-46.
- Messing, R.O., Petersen, P.J. & Henrich, C.J. (1991). *J. Biol. Chem.* 266(34), 23428-23432.
- Pandey, S.C. (1996). *J. Neurochem.* 67(6), 2355-2361.
- Reynolds, J.N., Wu, P.H., Khanna, J.M. & Carlen, P.L. (1990). *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 252(1), 265-271.
- Taraschi, T.F. & Rubin, E. (1985). *Lab. Invest.* 52, 120-131.