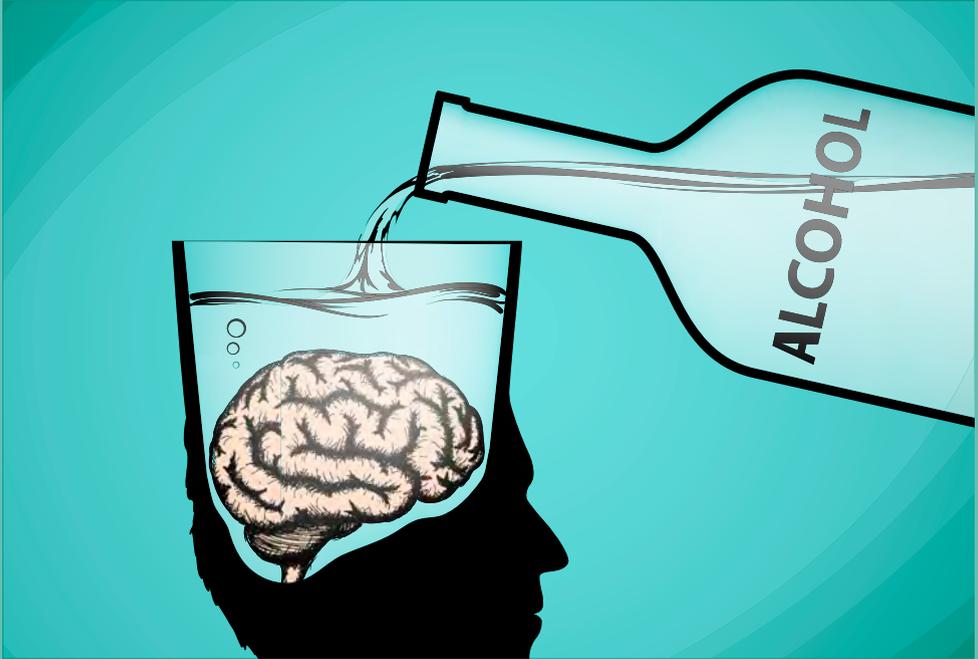


DEBATES EN ADICCIONES



ABUSO DE ALCOHOL Y NEUROINFLAMACIÓN

Dra. Consuelo Guerri Sirera

**Investigadora Emérita del Laboratorio de Patología Celular
Centro de Investigación Príncipe Felipe de Valencia**

València, 29 de junio de 2022



DEBATES EN ADICCIONES

ABUSO DE ALCOHOL Y NEUROINFLAMACIÓN

Dra. Consuelo Guerri Sirera

**Investigadora Emérita del Laboratorio de Patología Celular
Centro de Investigación Príncipe Felipe de Valencia**

València, 29 de junio de 2022



AJUNTAMENT DE VALÈNCIA
REGIDORIA DE SALUT I CONSUM



UPCCA
VALÈNCIA



Cendoc Bogani



UISVS
Unidad de Información e
Investigación Social y Sanitaria

**VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA**

Editores:

Francisco-Jesús Bueno Cañigral
Consuelo Guerri Sirera
Rafael Aleixandre Benavent
Juan Carlos Valderrama Zurián

Agradecimientos:

Lourdes Castelló Cogollos
Andrea Sixto Costoya
Betlem Ortíz Campos

Edita:

Servicio de Adicciones
Unidad de Prevención Comunitaria en Conductas Adictivas (UPCCA-València)
Plan Municipal de Drogodependencias y Otros Trastornos Adictivos (PMD)
Concejalía de Salud y Consumo
Ajuntament de València.

ISBN: 978-84-9089-477-4

Imprime:

Depósito Legal: V-1332-2023

Índice

| | |
|--|-----------|
| Introducción | 3 |
| Dr. D. Rafael Aleixandre Benavent Investigador del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Unidad de Información e Investigación Social y Sanitaria (UISYS) de la Universitat de València-CSIC. Ingenio (CSIC-Universitat Politècnica de València). | |
| Dr. Juan Carlos Valderrama Zurián Catedrático de la Universitat de València. Director de la Unidad de Información e Investigación Social y Sanitaria (UISYS) de la Universitat de València-CSIC. | |
| Inauguración | 9 |
| D. Emiliano García Domene Concejal de Salud y Consumo Ajuntament de València | |
| Conferencia | 13 |
| Abuso de alcohol y neuroinflamación | |
| Dra. Consuelo Guerri Sirera Investigadora Emérita del Laboratorio de Patología Celular Centro de Investigación Príncipe Felipe de Valencia | |
| Debate | 29 |
| Moderador: | |
| Dr. D. Francisco-Jesús Bueno Cañigral Jefe de Servicio de Adicciones Plan Municipal de Drogodependencias y Otros Trastornos Adictivos. Unidad de Prevención Comunitaria en Conductas Adictivas (PMD/UPCCA-València). Concejalía de Salud y Consumo Ajuntament de València | |
| Preguntas: Los asistentes | |
| Respuestas: Dra. Dña. Consuelo Guerri Sirera | |



Dra. Consuelo Guerri Sirera, D. Emiliano García Domene y Dr. Juan Carlos Valderrama Zurián



D. Emiliano García Domene y Dr. Juan Carlos Valderrama Zurián

Introducción

Dr. D. Rafael Aleixandre Benavent

Investigador del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC).
Unidad de Información e Investigación Social y Sanitaria (UISYS) de la Universitat de València-CSIC. Ingenio (CSIC-Universitat Politècnica de València).

Dr. Juan Carlos Valderrama Zurián

Catedrático de la Universitat de València. Director de la Unidad de Información e Investigación Social y Sanitaria (UISYS) de la Universitat de València-CSIC.

Buenas tardes y gracias a todas y todos por su asistencia esta tarde al Debate “Abuso de alcohol y neuroinflamación” con la participación de la Dra. Consuelo Guerri Sirera, Investigadora Emérita del Laboratorio de Patología Celular Centro de Investigación Príncipe Felipe de Valencia.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el abuso de alcohol es, junto a la depresión, una de las principales causas de pérdida de potencial humano en todo el mundo debido al daño cerebral que produce por la degeneración sináptica y neuronal (Organización Panamericana de la Salud, 2023). El alcohol está causalmente vinculado a más de 200 problemas de salud, que van desde enfermedades del hígado y cáncer, hasta problemas cardiovasculares, tuberculosis y enfermedades neurodegenerativas.

La neuroinflamación es un proceso complejo que interviene en la fisiopatología de muchas enfermedades del sistema nervioso central, como la enfermedad de Alzheimer (Leng, 2021), el Parkinson (Hirsch et al, 2012), la epilepsia (Parsons et al, 2022), las conductas suicidas (Courtet et al, 2016) y la adicción a sustancias (Kohno et al, 2019).

El término neuroinflamación, ha sido utilizado para describir diversas anomalías, que comprenden desde la modificación de la morfología de las células gliales hasta la invasión y destrucción de los tejidos del sistema nervioso por los leucocitos. Los factores desencadenantes de la neuroinflamación son variados e incluyen, entre otros, a los microorganismos, la isquemia de los tejidos y determinadas adicciones, como el abuso de alcohol.

Estos factores alteran la homeostasis de los tejidos y provocan una respuesta inmunitaria mediada principalmente por la microglía y los astrocitos. La microglía son células procedentes de la médula ósea que se localizan en todas las regiones del sistema nervioso central, contribuyendo a desarrollar la respuesta inmunitaria. En circunstancias fisiológicas normales, se encuentran en un estado de vigilancia continua del sistema nervioso central, eliminando los desechos celulares y las células muertas por fagocitosis. Sin embargo, en determinadas situaciones inflamatorias (por ejemplo, cuando se produce un daño neuronal, o cuando los microorganismos infecciosos atacan al sistema nervioso), estas células se activan (Kettenman et al, 2011).

Los astrocitos son las células gliales más abundantes y su función no se conoce todavía con detalle. Fueron descritas por Ramón y Cajal y por Río-Ortega como células de soporte, pero hoy en día se sabe que además son células necesarias para mantener el funcionamiento correcto del sistema nervioso, de manera que desempeñan un papel primordial en la transmisión de información (Guillamón Vivancos et al, 2015).

Por otra parte, se produce un aumento del estrés oxidativo (Berrios-Cárcamo et al, 2020) que si no se controla produce daño neuronal y el mantenimiento de los procesos inflamatorios (Aguilera et al, 2017; Martínez-Tapia et al, 2018).

Ya desde el clásico trabajo de Sun et al (1989) se conoce que el consumo crónico del alcohol se caracteriza por la inducción de inflamación periférica y provoca neuroinflamación y daños cerebrales que pueden dar lugar a diversos trastornos, entre ellos, la demencia alcohólica.

Se ha demostrado que el estrés oxidativo es fundamental para el daño neuronal en el hipocampo y la corteza temporal provocado por la exposición repetida o intermitente al alcohol en ratas adultas (Sun et al, 1989).

El rasgo distintivo que caracteriza la neuroinflamación es la activación de la inmunidad innata toll-like receptors 4 (TLR4). En los últimos años, los lípidos transmisores han generado atención como moduladores de partes del proceso adictivo (Orio et al, 2019).

Como hemos comentado, la neuroinflamación interviene en la fisiopatología de muchas enfermedades del sistema nervioso central, como la enfermedad de Alzheimer (Leng, 2021), que constituye el 60%-80% de los casos de demencia en todo el mundo.

La enfermedad de Alzheimer provoca graves deterioros de la memoria y las capacidades cognitivas que conducen a la pérdida de independencia y calidad de vida. Aunque el mayor factor de riesgo para la enfermedad de Alzheimer es el envejecimiento, el abuso de alcohol, ya sea por consumo crónico como en atracones, se ha identificado como un factor de riesgo importante.

En definitiva, el consumo excesivo y crónico de alcohol produce una respuesta neuroinflamatoria y una disfunción mitocondrial que se acompaña de cambios en las estructuras cerebrales, disminución del volumen cerebral y, consecuentemente, déficits cognitivos (Rehm et al., 2019; Gómez-Nicola y Boche, 2015).

A pesar de los avances en el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer y el consumo de alcohol, es fundamental dilucidar mejor los mecanismos moleculares que subyacen en la respuesta neuroinflamatoria inducida por el alcohol que deterioran la función mitocondrial. Una comprensión clara de estos procesos podría dar lugar a nuevas opciones terapéuticas.

El consumo abusivo de alcohol durante el embarazo también tiene consecuencias en el feto, ocasionando trastornos del espectro alcohólico fetal cuyas alteraciones pueden ser graves y duraderas (Mattson et al., 2013).

Los trastornos del espectro alcohólico fetal son un grupo de afecciones que pueden presentarse en una persona cuya madre bebió alcohol durante el embarazo. El alcohol en la sangre de la madre pasa al bebé a través del cordón umbilical. Estos efectos pueden

incluir problemas físicos y problemas del comportamiento y del aprendizaje. Comúnmente, una persona con trastornos del espectro alcohólico fetal tiene una combinación de estos problemas (Centers for Disease Control and Prevention, 2023).

Hay que tener en cuenta que el desarrollo del sistema nervioso central obedece a una serie de mecanismos complejos y perfectamente orquestados, y la exposición fetal al alcohol altera estos procesos. Como consecuencia, puede producir retraso mental, déficits de aprendizaje y memoria, alteraciones del estado de ánimo y un mayor riesgo de abuso de sustancias en la edad adulta (Glass, Ware y Mattson, 2014).

El diagnóstico por la imagen de los niños con este trastorno muestra cambios en la estructura y en los circuitos neuronales en algunas regiones cerebrales como el hipocampo (Norman et al., 2009) y el cerebelo. Las alteraciones en el cerebelo producen trastornos de la función motora. Las biopsias realizadas a animales sometidos al alcohol muestran malformaciones cerebrales, neurodegeneración, aumento de la muerte celular y alteraciones en las conexiones sináptica, así como numerosas discapacidades cognitivas y conductuales (Patten, Fontaine y Christie, 2014), entre ellas, mala coordinación, conducta hiperactiva, dificultad para prestar atención, mala memoria, trastornos en el aprendizaje, retrasos en el habla y el lenguaje, discapacidad intelectual o coeficiente intelectual bajo, capacidad de razonamiento y juicio deficientes (Centers for Disease Control and Prevention, 2023).

Los mecanismos inmunitarios y las consecuencias neuropatológicas y conductuales del consumo excesivo de alcohol también se han estudiado en las personas infectadas por el Virus de Inmunodeficiencia humana (VIH), una enfermedad que también tiene sus propias consecuencias sobre el cerebro y el comportamiento y que comparte varias características con el abuso de alcohol (Monnig, 2017).

Cuando coexisten la infección por VIH y el consumo excesivo de alcohol se agrava el deterioro cognitivo, ya que están exacerbados los procesos inflamatorios específicos ya presentes en la infección por VIH, como la activación inmunitaria y la activación microglial mediada por receptores inmunitarios innatos (Toll-like receptors-TLR) (Pascual-Lucas et al, 2014).

El Laboratorio de Patología Celular de la Fundación Centro de Investigación Príncipe Felipe de Valencia, en el que realiza sus investigaciones la doctora Consuelo Guerri, ha estudiado los efectos del alcohol y otras drogas (como cannabis, cocaína, opiáceos, anfetaminas y esteroides anabolizantes) sobre la maduración cerebral durante la adolescencia, época en la que es muy frecuente el abuso de alcohol.

La inmadurez del cerebro adolescente lo hace más vulnerable a los efectos del abuso de alcohol y otras drogas, cuyo consumo puede desencadenar disfunciones conductuales a largo plazo. Aunque no se conocen bien los mecanismos moleculares que produce el alcohol en el cerebro del adolescente, los datos que aportan los cultivos de células gliales y los estudios realizados en animales sugieren el papel que juegan determinados receptores inmunitarios innatos (Toll-like receptors-TLR) en la neuroinflamación y el daño cerebral consecuente (Pascual-Lucas et al, 2014; Guerri y Pascual, 2019; Pascual et al, 2021).

El abuso de drogas en el cerebro adolescente produce disfunciones tanto cognitivas como conductuales, incluyendo la predisposición al abuso de drogas en etapas posteriores de la vida.

Por otra parte, estos estudios comunican el papel de la respuesta del sistema neuroinmune y la neuroinflamación como mecanismos que participan en muchas acciones del etanol y el abuso de drogas, incluyendo la neurotoxicidad (Fernández-Lizarbe, Pascual y Guerri, 2009; Fernández-Lizarbe, Montesinos y Guerri, 2013).

En este Debate en Adicciones, la Dra. Consuelo Guerri, que ha investigado y publicado numerosos trabajos sobre este tema, disertará sobre los mecanismos fisiológicos y patológicos que se encuentran detrás de la inflamación del sistema nervioso central y de las consecuencias del consumo de alcohol sobre las estructuras celulares neurológicas.

Damos las gracias a la Dra. Consuelo Guerri por su colaboración permanente, a todos vosotros y vosotras por vuestra asistencia.

Agradecemos a D. Emiliano García Domene, Concejal de Salud y Consumo del Ajuntament València el apoyo continuo al grupo UISYS de la Universitat de València para el desarrollo del Convenio de colaboración y también agradecemos al Dr. Francisco-Jesús Bueno Cañigral, Jefe de Servicio de Adicciones su colaboración entusiasta en la realización de todas las actividades relacionadas con la investigación, la formación y la difusión del conocimiento en el área de las adicciones.

Referencias

Aguilera G, Colín-González AL, Rangel-López E, Chavarría A, Santamaría A. Redox Signaling, Neuroinflammation, and Neurodegeneration. *Antioxid Redox Signal*. 2018;28(18):1626-1651. doi: 10.1089/ars.2017.7099.

American Psychological Association. Understanding alcohol use disorders and their treatment. Consultado el 6/2/2023. Accessible en: <https://www.apa.org/topics/substance-use-abuse-addiction/alcohol>

Berrios-Cárcamo P, Quezada M, Quintanilla ME, Morales P, Ezquer M, Herrera-Marschitz M, Israel Y, Ezquer F. Oxidative Stress and Neuroinflammation as a Pivot in Drug Abuse. A Focus on the Therapeutic Potential of Antioxidant and Anti-Inflammatory Agents and Biomolecules. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(9):830. doi: 10.3390/antiox9090830.

Centers for Disease Control and Prevention, 2023. trastornos del espectro alcohólico fetal (TEAF). Consultado el 7/2/2023. Accessible en: <https://www.cdc.gov/ncbddd/spanish/fasd/facts.html>

Courtet P, Giner L, Seneque M, Guillaume S, Olie E, Ducasse D. Neuroinflammation in suicide: Toward a comprehensive model. *World J Biol Psychiatry*. 2016 Dec;17(8):564-586. doi: 10.3109/15622975.2015.1054879.

Fernandez-Lizarbe S, Montesinos J, & Guerri C (2013). Ethanol induces TLR4/TLR2 association, triggering an inflammatory response in microglial cells. *J Neurochem*, 126(2), 261–273. doi:10.1111/jnc.12276

Fernandez-Lizarbe S, Pascual M, & Guerri C (2009). Critical role of TLR4 response in the activation of microglia induced by ethanol. *J Immunol*, 183(7), 4733–4744.

doi:10.4049/jimmunol.0803590

Glass L, Ware AL, & Mattson SN (2014). Neurobehavioral, neurologic, and neuroimaging characteristics of fetal alcohol spectrum disorders. *Handb Clin Neurol*, 125, 435–462.

doi:10.1016/b978-0-444-62619-6.00025-2

Gomez-Nicola, D., Boche, D. (2015). Post-mortem analysis of neuroinflammatory changes in human Alzheimer's disease. *Alzheimers Res. Ther.* 7:42.

doi: 10.1186/s13195-015-0126-1

Guerri C, & Pascual M (2019). Impact of neuroimmune activation induced by alcohol or drug abuse on adolescent brain development. *Int J Dev Neurosci*, 77, 89–98.

doi:10.1016/j.ijdevneu.2018.11.006

Guillamón Vivancos T, Gomez Pinedo U. Matias-Guiu J. Astrocitos en las enfermedades neurodegenerativas (I): función y caracterización molecular. *Neurología: Publicación oficial de la Sociedad Española de Neurología*, 2015, 30, 119-129.

doi: 10.1016/j.nrl.2012.12.007

Hirsch EC, Vyas S, Hunot S. Neuroinflammation in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18 Suppl 1:S210-2.

doi: 10.1016/S1353-8020(11)70065-7.

Kettenmann, H., Hanisch, U. K., Noda, M., & Verkhratsky, A. (2011). Physiology of microglia. *Physiological reviews*, 91(2), 461-553.

doi: 10.1152/physrev.00011.2010

Kohno M, Link J, Dennis LE, McCready H, Huckans M, Hoffman WF, Loftis JM. Neuroinflammation in addiction: A review of neuroimaging studies and potential immunotherapies. *Pharmacol Biochem Behav.* 2019 Apr;179:34-42.

doi: 10.1016/j.pbb.2019.01.007.

Leng F, Edison P. Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: where do we go from here? *Nat Rev Neurol.* 2021 Mar;17(3):157-172.

doi: 10.1038/s41582-020-00435-y.

Martínez-Tapia RJ, Estrada-Rojo F, Hernández-Chávez AA, Barajas-Martínez A, Islas Escoto S, Navarro Luz et al. Neuroinflamación: el ying-yang de la neuroinmunología. *Rev Fac Med* 2018; 61(5): 44-53.

Mattson SN, Crocker N, & Nguyen TT (2011). Fetal alcohol spectrum disorders: neuropsychological and behavioral features. *Neuropsychol Rev*, 21(2), 81–101.

doi:10.1007/s11065-011-9167-9

Monnig MA. Immune Activation and Neuroinflammation in Alcohol Use and HIV Infection: Evidence for Shared Mechanisms. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2017; 43(1): 7–23.

doi:10.1080/00952990.2016.1211667

Norman AL, Crocker N, Mattson SN, & Riley EP (2009). Neuroimaging and fetal alcohol spectrum disorders. *Dev Disabil Res Rev*, 15(3), 209–217.

doi:10.1002/ddrr.72

Organización Panamericana de la Salud. El alcohol y la depresión. Consultado el 6/2/2023. Accessible en:

<https://www.paho.org/es/documentos/serie-alcohol-alcohol-depresion>

Orio L, Alen F, Pavón FJ, Serrano A, García-Bueno B. Oleoylethanolamide, Neuroinflammation, and Alcohol Abuse. *Front Mol Neurosci*. 2019;11:490.

doi: 10.3389/fnmol.2018.00490.

Parsons ALM, Bucknor EMV, Castroflorio E, Soares TR, Oliver PL, Rial D. The Interconnected Mechanisms of Oxidative Stress and Neuroinflammation in Epilepsy. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(1):157.

doi: 10.3390/antiox11010157.

Pascual M, Calvo-Rodríguez M, Núñez L, Villalobos C, Ureña J, Guerri C. Toll-like receptors in neuroinflammation, neurodegeneration, and alcohol-induced brain damage. *IUBMB Life*. 2021;73(7):900-915.

doi: 10.1002/iub.2510.

Pascual-Lucas M, Fernandez-Lizarbe S, Montesinos J, & Guerri C (2014). LPS or ethanol triggers clathrin- and rafts/caveolae-dependent endocytosis of TLR4 in cortical astrocytes. *J Neurochem*, 129(3), 448–462.

doi:10.1111/jnc.12639

Patten AR, Fontaine CJ, & Christie BR (2014). A comparison of the different animal models of fetal alcohol spectrum disorders and their use in studying complex behaviors. *Front Pediatr*, 2, 93.

doi:10.3389/fped.2014.00093

Rehm, J., Hasan, O. S. M., Black, S. E., Shield, K. D., and Schwarzingler, M. (2019). Alcohol use and dementia: a systematic scoping review. *Alzheimers Res. Ther.* 11:1.

doi: 10.1186/s13195-018-0453-0.

Sun, GY.; Rudeen, PK.; Wood, WG.; Wei, YH.; Sun, AY. *Molecular Mechanisms of Alcohol: Neurobiology and Metabolism*. Human Press; Clifton NJ: 1989. p. 397.

Inauguración

Sr. D. Emiliano García Domene

Concejal de Salud y Consumo

Ajuntament de València

Buenas tardes y muchas gracias a todos y a todas por asistir a este Debate en Adicciones, organizado por el Servicio de Adicciones de la Concejalía de Salud y Consumo del Ajuntament de València y el Instituto de Historia de la Ciencia y Documentación López Piñero y la Unidad de Información e Investigación Social y Sanitaria (UISYS) de la Universitat de València-Consejo Superior de Investigaciones Científicas.

El título del Debate de hoy es “**ALCOHOL Y NEUROINFLAMACIÓN**” y lo va a exponer la **Dra. CONSUELO GUERRI SIRERA**, que es Investigadora Emérita del Laboratorio de Patología Celular del Centro de Investigación Príncipe Felipe de Valencia.

Como todos saben, el consumo de alcohol sigue estando muy presente en nuestra sociedad, habiéndose incrementado en las poblaciones más jóvenes, preocupando a los padres, a los profesionales que trabajáis en adicciones, en servicios sociales, en educación, etc.

Según los datos de la Encuesta Sobre Uso de Drogas en Enseñanzas Secundarias en España (ESTUDES 2021), respecto al consumo de alcohol según la edad del estudiante, se aprecia que la mitad de los estudiantes de 14 años (50,6%) ha tomado bebidas alcohólicas en los últimos 12 meses, porcentaje que se incrementa notablemente en los tramos de edad sucesivos:

El 64,5% en 15 años,

El 75,3% en 16 años,

El 82,6% en 17 años y

El 85,2% en 18 años.

Los niveles de consumo de alcohol según el sexo de los estudiantes, son más altos en las chicas que en los chicos, tendencia que ha ido incrementándose desde el año 1996 hasta el año 2021.

Por lo tanto nos encontramos ante un problema antiguo, debido entre otras razones a las circunstancias económicas, sociales y culturales de nuestro país, que se han visto modificadas en el transcurso de los años por la dinámica social del consumismo y la abundante publicidad de la industria.

Nosotros seguiremos trabajando en las tareas preventivas, como es nuestra obligación, informando y formando a la población.

Felicito a la Dra. Consuelo Guerri Sirera por tres razones:

Primera: Por su trayectoria profesional como doctora en Ciencias Biológicas por la Universidad de Valencia, habiéndose especializado en el campo de la investigación biomédica tanto en España como en los Estados Unidos. Siendo además una de las principales investigadoras en

España del Síndrome Alcohólico-Fetal desarrollado durante la gestación y de las alteraciones que puede producir el consumo de alcohol en la adolescencia.

Segunda: Por su presencia en este Debate.

Tercera: Por haber sido la que impartió en este mismo Salón de Actos del Palacio de Cerveró, el 11 de Junio de 2008, el Primer Debate en Drogodependencias, que se celebró bajo el título «EL CONSUMO DE ALCOHOL, HOY». En él destacó su explicación sobre lo que entonces significaba el consumo de alcohol en los jóvenes bajo el modelo inglés de consumo “en atracón” y sus consecuencias. Que resumo:

1. Este patrón de consumo es el más neurotóxico.
2. Se ha demostrado que la adolescencia es una fase de desarrollo y maduración del cerebro y que hasta los veintiún años el cerebro no está desarrollado, por lo que cualquier sustancia neurotóxica altera este desarrollo.
3. El consumo de alcohol a una edad temprana predispone a problemas de consumo posterior de alcohol y de otras drogas.
4. Por lo que el alcohol durante el desarrollo celular es muy dañino, como queda demostrado en los casos de mujeres con Síndrome Alcohólico Fetal (SAF), con las lesiones en los recién nacidos.

La hemos invitado a participar en este Debate para que nos exponga las últimas investigaciones realizadas sobre las repercusiones que tiene el consumo de alcohol en el cuerpo humano en general y específicamente en el cerebro y que además nos aporte soluciones para poder afrontar entre todos este problema social.

Agradezco a los doctores Juan Carlos Valderrama y Rafael Aleixandre y a todo el personal del Servicio de Adicciones por su excelente trabajo en la organización y realización de estos Debates.

Y mi agradecimiento a todos los que estáis presentes en este Salón de Actos.

Tiene la palabra la Dra. Consuelo Guerri Sirera.



Dra. Consuelo Guerri Sirera, D. Emiliano García Domene y Dr. Juan Carlos Valderrama Zurián



CONFERENCIA

ABUSO DE ALCOHOL Y NEUROINFLAMACIÓN

Dra. Consuelo Guerri Sirera

Investigadora Emérita del Laboratorio de Patología Celular
Centro de Investigación Príncipe Felipe de Valencia

Conferencia

Dra. Consuelo Guerri Sirera

Investigadora Emérita del Laboratorio de Patología Celular
Centro de Investigación Príncipe Felipe de Valencia

Introducción.

El alcohol es una de las drogas más utilizadas por la Sociedad, su consumo y abuso se asocia con diferentes patologías incluyendo, hepáticas, cardíacas, pancreáticas, cerebrovasculares, incremento de la carcinogénesis, etc. (NIAAA, 2017, Montoya, 2013). Por sus características químicas, el alcohol (etanol) es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica y la placentaria, y su abuso produce un gran número de efectos, incluyendo: neurotoxicidad, Síndrome Alcohólico Fetal (SAF), alteraciones en la conducta y adicción, daño cerebral y disfunciones conductuales. De hecho, en individuos con abuso de alcohol, pero ausencia de daño neurológico o hepático, muestran daño cerebral y disfunciones cognitivas, considerándose una enfermedad crónica (NIAAA 2017, Harper y Matsumoto, 2005).

Las regiones cerebrales más sensibles a los efectos del alcohol incluyen:

- **Corteza cerebral:** Región de cerebro encargada de procesar la información.

El alcohol afecta los centros inhibidores del comportamiento y ralentiza el procesamiento de la información, dificultando el poder hablar con claridad.

- **Hipocampo:** El alcohol afecta los procesos de memoria y causa problemas emocionales.
- **Cerebelo:** El alcohol altera esta área cerebral responsable del movimiento, dando lugar alteraciones en su forma de andar o balancearse «falling-down drunk.»
- **Hipotálamo:** Coordina funciones cerebrales y la liberación de hormonas y el abuso de alcohol altera sus funciones.

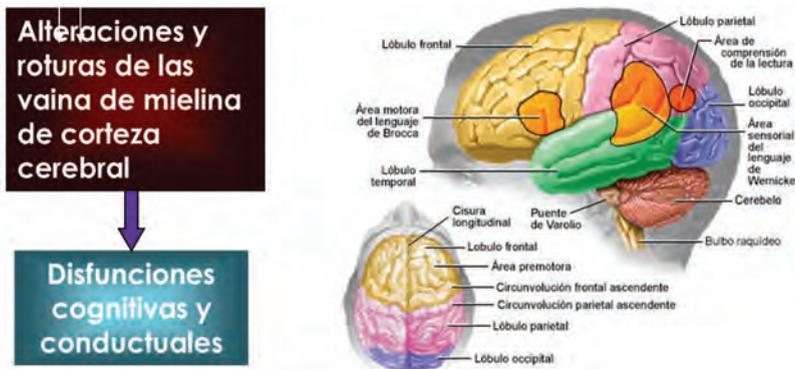


Figura 1. Regiones cerebrales y alteraciones asociadas con el abuso de alcohol.

En individuos adultos con abuso de alcohol se observan alteraciones importantes en la sustancia blanca, como roturas en la vaina de mielina en la corteza cerebral (Figuras 1 y 2), reducción en la corteza prefrontal, hipocampo, cerebelo, asociadas con gliogenesis y reducción en el número de neuronas. Todas estas alteraciones se asocian con disfunciones cognitivas y de la conducta.

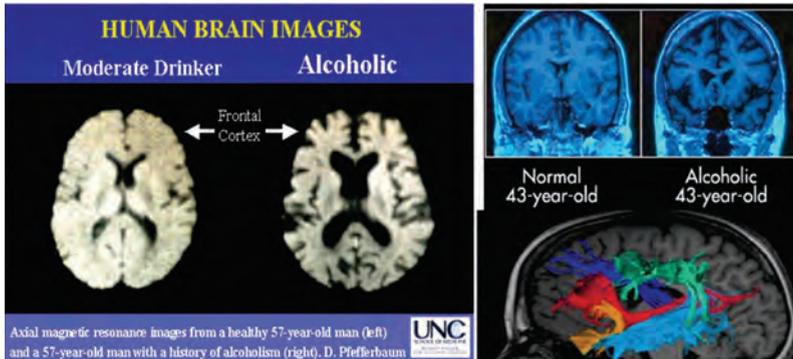


Figura 2. Resonancia magnética de cerebros de individuos con consumo moderado de alcohol y de alcohólicos en donde se observan importantes deficiencias en la estructura del cerebro.

El abuso de alcohol durante el desarrollo del cerebro también **causa importantes e irreversibles alteraciones en sistema nervioso central**, que incluye el periodo embriofetal, neonatal y la adolescencia. Evidencias clínicas y experimentales demuestran que el consumo de alcohol durante la gestación causa daño y muerte fetal, y altera el desarrollo del cerebro, dando lugar a importantes disfunciones en la conducta del niño y pudiendo conducir al denominado **Síndrome Alcohólico Fetal (SAF)** (Guerra et al., 2009).

Estudios de los últimos veinte años también han demostrado que el cerebro del adolescente está en su última fase de desarrollo, ya que ciertas áreas cerebrales, como la corteza prefrontal, no han completado su maduración, lo que da lugar a un desequilibrio entre el sistema límbico y el de recompensa, que conduce al abuso de alcohol (Guerra and Pascual, 2019). Por tanto, la moda del botellón o consumo intensivo de bebidas alcohólicas durante los fines de semana puede tener importantes repercusiones tanto en la conducta del adolescente como en su rendimiento académico. De hecho, los Institutos Nacionales del Abuso de Drogas (NIDA) y del Abuso de Alcohol y Alcoholism (NIAAA) consideran el consumo del tipo botellón o *Binge drinking*, común entre los adolescentes, se define como un patrón de consumo de elevadas cantidades en pocas horas, (4 a 5 copas en un intervalos de tiempo de 4,5 horas que conlleva a unos niveles de alcohol en sangre de 80 mg/dl (National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, NIAAA 2004). El consumo de episodios de botellón o binge drinking se ha asociado con complicaciones médicas y especialmente con un elevado riesgo de desarrollar problemas relacionados con abuso de alcohol (AUDs o alcohol use disorders).

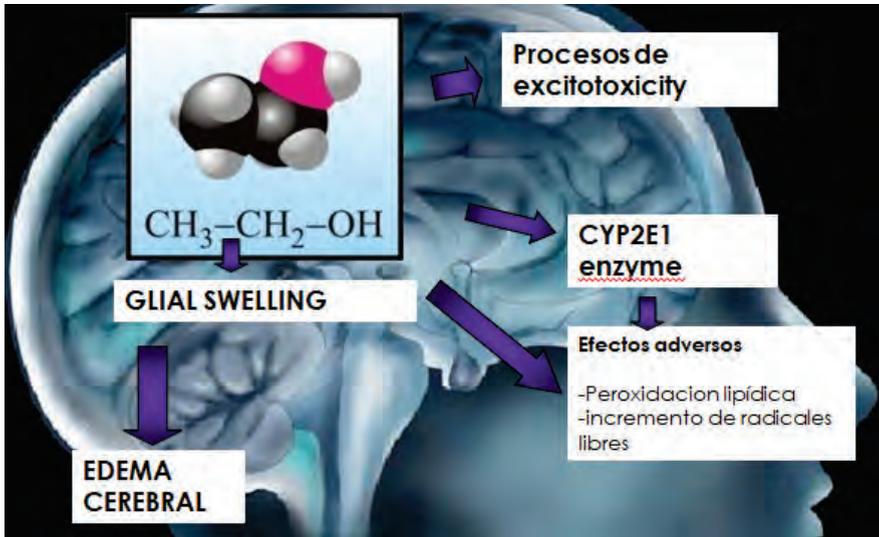
Los mecanismos implicados en los efectos del alcohol en cerebro son complejos y no han sido dilucidados hasta las últimas décadas, en las que se ha demostrado el papel de la activación del sistema innato inmunitario en muchos de los efectos deletéreos del etanol en el cerebro adulto y en desarrollo



Dra. Consuelo Guerri Sirera durante su intervención



El consumo crónico de alcohol ejerce un efecto depresor en diferentes centros nerviosos y se asocia con la activación de vías de señalización que conducen a neurodegeneración.



Sistema inmunitario y Neuroinflamación asociada con el abuso de alcohol

La inmunidad innata, o inespecífica, es un sistema de barrera que nos protege contra microorganismos (virus, hongos o las bacterias) o toxinas. La detección de los microorganismos y de tóxicos es reconocido por ciertos receptores de la membrana, entre los que se encuentran los receptores TLRs (Toll-like).



Figura 3. Reconocimiento de patógenos (PAMP) y de moléculas procedentes del daño celular (DAMP) por los receptores TLRs (Toll-Like Receptors).

Los receptores TLRs constituyen una familia de proteínas que forman parte del sistema inmunitario innato y detectan y reconocen tanto a patógenos (PAMPs) como a moléculas que proceden del daño celular (DAMPs) (Figura 3), dando lugar a una respuesta inflamatoria. Sin embargo, aunque el sistema inmunitario innato (SII) participa en diferentes procesos fisiológicos, como plasticidad, neurogénesis y aprendizaje, una sobre-activación de este sistema se ha implicado en la neuroinflamación, neurodegeneración, envejecimiento y depresión (Figura 4).

Tratando de investigar los mecanismos moleculares de los efectos del alcohol en el cerebro, en el año 2003 nuestro grupo fue pionero en demostrar que el abuso de alcohol induce la liberación de citocinas proinflamatorias (IL-1, TNF α , IL12, IL6, IFN- γ) en células gliales en cultivo (astrocitos y microglia) así como en cerebro de animales con consumo de alcohol (Valles et al. 2004, Blanco et al, 2005, 2008, Fernández-Lizarbe et al, 2009). Utilizando animales adultos silvestres (WT) con o sin consumo crónico de alcohol, demostramos que el abuso de alcohol induce inflamación en cerebro, aumentando los niveles de citocinas y compuestos inflamatorios que se asocian con muerte neuronal, alteraciones en la mielina y en la conducta de los animales. Sin embargo, cuando utilizábamos el mismo tipo de ratones, pero deficientes en los receptores TLR4 (TLR4-KO), el consumo crónico de alcohol, no causaba liberación de citocinas inflamatorias, ni disfunciones en la mielina, ni pérdida neuronal en la corteza cerebral (Alfonso-Loeches et al., 2010, 2012).

Papel del sistema innato inmunitario en cerebro

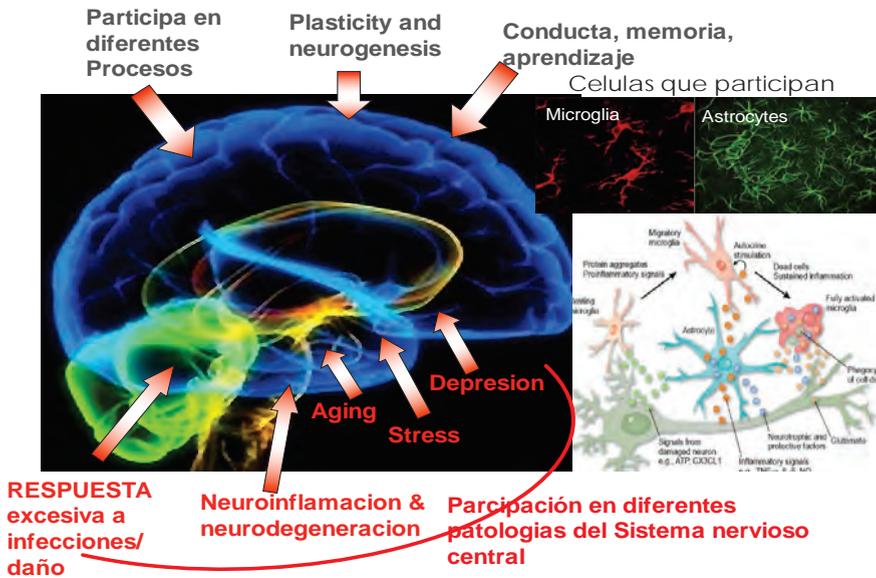


Figura 4. Papel del sistema innato inmunitario en procesos fisiológicos y patológicos

Los resultados indicaban que la activación de los receptores TLR4, así como otros receptores TLRs del sistema innato inmunitario, pueden ser una diana en la neuroinflamación asociada con el abuso de alcohol. De hecho, se ha observado una elevada expresión de los receptores TLR4 y TLR2 en cerebros de alcohólicos postmortem (ver Crews et al. 2017) confirmando los resultados en animales experimentales.

Adolescencia y abuso de alcohol.

Así mismo, quisimos investigar el papel de los receptores TLR4 en los efectos del botellón en cerebro de animales adolescentes y desarrollamos un modelo en el 2007. Trabajos de

los últimos 20 años han demostrado que el cerebro del adolescente está todavía en fase de desarrollo ya que ciertas regiones cerebrales no se han completado su completa maduración. De hecho, durante la adolescencia ocurren importantes cambios estructurales y funcionales en la plasticidad sináptica y en la conectividad de diferentes regiones, incluyendo las estructuras cortical y subcortical, que sufren importantes modificaciones en la sustancia gris y la sustancia blanca. Estos cambios van paralelos a las modificaciones de sistemas de neurotransmisión y la secreción de hormonas, que participan en el refinamiento de ciertas áreas cerebrales y circuitos corticales (ver Guerri and Pascual, 2019). Así mismo, ciertas áreas cerebrales, como la corteza prefrontal, no llegan a su completo desarrollo hasta los 21-25 años.

Trabajos de los últimos 20 años han demostrado que el cerebro del adolescente está todavía en fase de desarrollo ya que ciertas regiones cerebrales no se han completado su completa maduración. De hecho, durante la adolescencia ocurren importantes cambios estructurales y funcionales en la plasticidad sináptica y en la conectividad de diferentes regiones, incluyendo las estructuras cortical y subcortical que sufren importantes modificaciones en la sustancia gris y la sustancia blanca.



Figura 5. Modelos animales del abuso de alcohol en la adolescencia que demuestran el papel de la activación de los receptores TLR4 en la neuroinflamación, daño cerebral y alteraciones en la conducta

Estos cambios van paralelos a las modificaciones de sistemas de neurotransmisión y la secreción de hormonas, que participan en el refinamiento de ciertas áreas cerebrales y circuitos corticales (ver Guerri and Pascual, 2019). Así mismo, ciertas áreas cerebrales, como la corteza prefrontal, no llegan a su completo desarrollo hasta los 21-25 años.

Cuando comenzó la moda del botellón por los adolescentes, y basados en las evidencias de que el periodo de la adolescencia es una etapa en el desarrollo del cerebro, en el 2006 desarrollamos un modelo experimental en animales que simulaba el uso/abuso de alcohol durante los fines de semana. Este modelo se basaba en administrar alcohol (3gr ETOH/kg peso) durante 2 días consecutivos (simulando fin de semana), seguidos por descansos de 2-3

días (Figura 5). Este patrón de consumo intermitente se realizó en animales adolescentes, a diferentes días del periodo postnatal, que simulaba el consumo de adolescentes desde los 14 años hasta los 18-19 años. Tras las correspondientes dosis de alcohol, los animales se mantuvieron hasta la edad adulta sin consumos de alcohol, y se evaluó las posibles consecuencias en la edad adulta.

Los resultados demostraron que el abuso de alcohol, de forma intermitente, los fines de semana, durante la adolescencia altera la maduración de la zona prefrontal, induciendo importantes cambios en las fibras de mielina y reducción en el número y distribución de las neuronas. Sin embargo, los ratones deficientes en los receptores TLR4 con consumo de alcohol, estaban protegidos de la mayoría de los efectos del alcohol descritos en los ratones silvestres (Montesinos et al 2015, 2016, 2017).



Figura 6. Alteraciones cerebrales en ratones adolescentes con el abuso de alcohol de forma intermitente (fines de semana) y su repercusión a corto y a largo plazo (individuo adulto).

Además, los animales adultos con abuso de alcohol en la adolescencia, mostraron disfunciones cognitivas y conductuales, así como modificaciones epigenéticas que se asociaron con una predisposición al abuso de alcohol en el animal adulto (Figura 6).

Estudios de nuestro grupo también demuestran que existen diferencias de género en los efectos del alcohol en los adolescentes, siendo las hembras más sensibles a los efectos del alcohol que los machos, tanto en animales experimentales como en jóvenes chicos y chicas adolescentes con botellón (Pascual et al, 2016).

Los resultados demuestran que, a los mismos niveles de alcohol en plasma, las chicas tienen mayores niveles y más significativos de citocinas pro-inflamatorias que los chicos (Figura 7). Estos datos se correlacionaron con mayores niveles plasmáticos en la expresión génica de los receptores TLR4 en chicas (females) que en los chicos (males) (Figura 7).

Resultados similares se obtuvieron en ratones adolescentes machos y hembras. Además, los niveles de citocinas pro-inflamatorias plasmáticas eran similares a los que se observan en cerebro de ratones con consumos de alcohol, sugiriendo que las citocinas plasmáticas podrían servir como biomarcadores de neuroinflamación (Pascual et al, 2017).

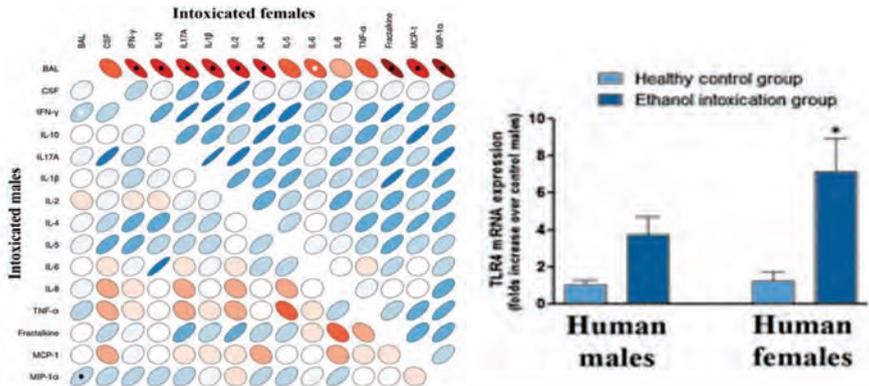


Figura 7. A los mismos niveles en alcohol en plasma, las chicas (females) tienen niveles de citocinas proinflamatorias más elevados y con mayor significación (puntos negros) que los chicos. Además, la expresión génica de los receptores TLR4 es mayor en chicas que en chicos. (Pascual et al., 2017)

Papel de los receptores TLR4 en la exposición prenatal y postnatal al alcohol

Finalmente, evaluamos si el abuso de alcohol durante la gestación y lactancia altera los niveles de citocinas inflamatorias en la madre, así como y en los fetos y neonatos, y el posible papel de la activación de los receptores TLR4 en el desarrollo del cerebro (Figura 8).

Los resultados indicaron que el consumo/abuso de alcohol durante la gestación y lactancia incrementa los niveles de varias citoquinas/quimiocinas (IL-1 β , IL-17, MIP-1 α , and fractalkina), tanto en sangre materna como en líquido amniótico y en los cerebros fetales y neonatales.

Estos cambios se asociaron con una activación de las células gliales junto con una reducción en el número de sinapsis y disfunciones en la mielina en los cerebros de neonatos y crías durante el periodo postnatal. Estas alteraciones se asociaron con disfunciones cognitivas y en la conducta de los animales adultos expuestos al etanol durante la gestación y lactancia. La deficiencia en los receptores TLR4 protegieron a los animales de la mayoría de efectos del alcohol tanto en la madre como en su descendencia (Pascual et al, 2017). Los resultados indican que la activación de los receptores TLR4 también participan en los efectos del alcohol durante el desarrollo de cerebro fetal y neonatal.

Estudios recientes confirman que el consumo moderado de alcohol durante la gestación, afectan/activan la función del sistema neuro-inmunitario y su actividad en cerebro y a nivel periférico. Por tanto, el consumo moderado de alcohol durante la gestación puede ser un factor de riesgo de varias enfermedades neurológicas, en las que pueden estar involucradas disfunciones entre las interacciones del sistema inmunitario periférico y en cerebro (Noor and Milligan, 2018).

Neuroinflamación y terapias

Estudios de los últimos años demuestran la participación del sistema innato inmunitario y de la glia en la adicción del consumo/abuso de alcohol y de otras drogas (ver Lacagnina et al., 2017). De hecho, las células gliales participan tanto en el refinamiento de las sinapsis durante el desarrollo del cerebro, como en los cambios sinápticos que se desarrollan durante la adicción (Ver Kohno M et al, 2019). Estas células expresan receptores del sistema innato inmunitario, como los receptores TLRs, que se activan tanto por el alcohol como por restos celulares que proceden de daño neural. Un incremento en la señalización de los receptores TLRs en los circuitos cortico-límbico conlleva a cambios epigenéticos y alteraciones en la plasticidad sináptica que conlleva a disfunciones neuronales y a la adicción. Una activación de los receptores TLRs se ha observado en cerebro post-mortem de alcohólicos (Crews y col, 2017). Hay que resaltar, el papel que tiene el sistema neuroinmune en estos procesos, ya que se ha propuesto que participa en diferentes sustancias (Namba et al., 2021).

Para disminuir o anular los efectos del alcohol en cerebro se han utilizado diferentes terapias en animales experimentales, encaminadas a disminuir o bloquear la actividad del sistema neuroinmunitario y en la adicción al alcohol. Por ejemplo, estudios en animales experimentales indican que algunos anti-inflamatorios, como la indometacina, eliminan los efectos inflamatorios del alcohol (Pascual et al., 2007). Así mismo, la naltrexona, un antagonista de los receptores TLR4, atenúa los efectos pro-inflamatorios mediados por la señalización de este receptor (Hutchinson et al., 2011) y la naloxona reduce los efectos agudos del alcohol, como sedación y alteraciones motoras (Wu et al., 2012).

Así mismo, algunos estudios proponen diferentes terapias, que reducen el abuso de alcohol en animales experimentales como la administración de: antioxidantes o compuestos anti-inflamatorios, biomoléculas liberadas las células mesenquimales administradas de forma nasal, microRNAs anti-inflamatorios que reduzcan la neuroinflamación (Berríos-Cárcamo et al., 2020).

Nuevas hipótesis de la influencia de la flora intestinal y del eje intestino-cerebro en la adicción al alcohol

La dependencia al alcohol clásicamente ha sido considerada como un trastorno que altera ciertos circuitos cerebrales, como el circuito de recompensa que desempeña un papel importante en el desarrollo de la adicción. Diferentes estudios demuestran la participación de diferentes neurotransmisores (dopamina, serotonina, péptidos opioides, glutamato, GABA) en los procesos de refuerzo positivo y negativo, en la motivación para la búsqueda de drogas y en el mantenimiento del consumo. Sin embargo, los mecanismos involucrados en la dependencia del alcohol y de otras drogas o enfermedades psiquiátricas no han sido totalmente esclarecido.

Estudios de la última década demuestran la participación del microbioma intestinal, comunidad de microorganismos que colonizan el intestino, que interactúan con el huésped y afectan muchos procesos fisiológicos, como la homeostasis corporal, el metabolismo y la inmunidad. Evidencias recientes sugieren que el microbioma intestinal es un nuevo factor importante en la salud y la enfermedad, incluidos los trastornos neuropsiquiátricos (ver Liu et al., 2022; Maiuolo et al, 2021). De hecho, el tracto gastrointestinal es un hábitat de una comunidad de microorganismos, que habitan bacterias, virus, hongos y levaduras. Este

ecosistema microbiano se va desarrollando a través de nuestra vida, y depende de muchos factores como nutrición, genética, stress, enfermedades, antibióticos, etc. La microbiota intestinal se compone principalmente por bacterias, que están influenciadas por el sistema inmunitario, metabolismo y sistema nervioso central (Figura 8).

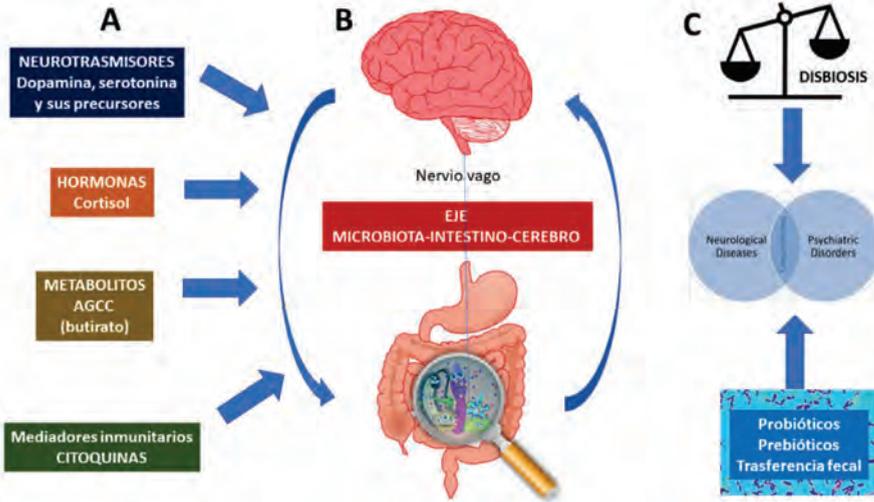


Figura 8. Eje Microbiota-Intestino-Cerebro. Tomada la revista El Probiotico, (Mónica de la Fuente del Rey, Guillermo Álvarez Calatayud).

Existe una comunicación bidireccional entre el cerebro y la microbiota intestinal que se establece a través de diferentes vías de señalización y sistemas como: el sistema inmune, sistema neuroendocrino, sistema nervioso, sistema entérico (ENS), circulatorio e intestinal. Estas vías de señalización contienen varios compuestos neuroactivos, que incluyen compuestos y productos que proceden de bacterias y otros microorganismos, como péptidos, hormonas intestinales y sustancias neuro-activas. Dichos compuestos cuando entran en el cerebro pueden influenciar diferentes procesos fisiológicos (ejemplo, neurodesarrollo) y patológicos (esquizofrenia, depresión, autismo, ansiedad, stress). El tratamiento con probióticos, prebióticos y transferencia fecal pueden mejorar la disbiosis. (Figura 8).

Recientemente se ha demostrado que la microbiota intestinal influye no solo en las funciones cerebrales como, la síntesis de mielina, la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, las respuestas neuro-inflamatorias, sino que también influye en el estado de ánimo y el comportamiento. Las vías que participan en estos procesos son complejas e involucran la señalización endocrina, inmune y neural, que median la comunicación entre las bacterias intestinales y el sistema nervioso central (SNC), lo que influye en la función cerebral, el estado de ánimo, comportamiento, enfermedad y neurodegeneración (Liu y cols, 2022). De hecho, diferentes trabajos de los últimos años demuestran la participación del microbioma intestinal en las alteraciones de cerebro, incluyendo en enfermedades neurodegenerativas (Liu y col., 2022), y las asociadas con el consumo/abuso de alcohol.

Así mismo, el papel del eje intestino-cerebro se ha demostrado en las disfunciones hepáticas y cerebrales asociadas con el abuso de alcohol, ya que la administración de antibióticos, probióticos o fibra mejoran la flora intestinal, la depresión así como el daño hepático asociado con abuso de alcohol (Liu y col, 2020; M Chayanupatkul M, 2022). Por tanto, terapias encaminadas a mejorar el microbioma intestinal pueden ser efectivas en las disfunciones asociadas con el abuso de alcohol (Figura 8).

Uno de los primeros trabajos en demostrar el papel del microbioma intestinal en las alteraciones cerebrales en alcohólicos fue por el grupo de Leclercq (2014). En este trabajo incluyeron individuos con dependencia al alcohol que desarrollaron alteraciones intestinales (gut leakiness), que se asociaban con depresión y ansiedad. Después de tres semanas de abstinencia, se evaluaron factores importantes para las recaídas. Los resultados demostraron que sujetos con dependencia al alcohol tenían alterada tanto la permeabilidad como la composición de la microbiota intestinal. Estos efectos se asociaban con elevados niveles de depresión, ansiedad y deseo del consumo de alcohol después de programa de detoxificación.

Los resultados eran consistentes con la existencia de una comunicación entre intestino-cerebro en la dependencia alcohólica, en la que la microbiota intestinal podría estar alterado e influenciar la conducta en la dependencia al alcohol (Leclercq y col, 2009). De hecho, se han implicado las alteraciones en la microbiota intestinal, tanto en las disfunciones en la barrera intestinal y su paso a cerebro, como en el daño hepático y daño cerebral asociados con el abuso de alcohol. Estos hallazgos abren nuevos retos para tratar la dependencia alcohólica, incluyendo la normalización de la microbiota intestinal mediante probióticos u otros compuestos en alcohólicos.

En un estudio más reciente el grupo de Leclercq y col (2021) demuestran que ciertos metabolitos que proceden de la vía del triptófano-kinurenina, que comunica las bacterias intestinales y las funciones cerebrales, podrían servir de biomarcadores. En este estudio demuestra que los niveles circulantes de ciertos metabolitos de la kynurenina en pacientes con AUD. Los resultados demuestran que tras tres semanas de detoxificación los alcohólicos mostraban incrementos de metabolitos tóxicos, como el ácido quinolinico, junto a una disminución en los niveles del protector del ácido kinureico (KYNA), ambos metabolitos modulan la neurotransmisión glutamatergica. Además, los niveles de tryptophan, ácido kinureico y ácido kinureico se correlacionaron con depresión y deseo de consumir alcohol. El análisis de la microbiota demostró que las bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta, junto a los metabolitos de dichas bacterias, como el butirato, se asociaban con metabolitos de la vía triptófano-kinurenina. Los resultados sugieren que bloqueando la neurotransmisión glutamatergica a través de la modulación de la vía de la quinurenina y la microbiota, podría representar una alternativa interesante para modular el comportamiento relacionado con el alcohol.

Los resultados de la conexión intestino-cerebro, abre nuevas líneas de investigación para poder abordar el problema de la dependencia al alcohol, sus consecuencias y tratamientos

Referencias

- Alfonso-Loeches S, Pascual-Lucas M, Blanco AM, Sanchez-Vera I, Guerri C (2010). Pivotal role of TLR4 receptors in alcohol-induced neuroinflammation and brain damage. *J Neurosci.* 16;30(24):8285-95.
- Alfonso-Loeches S, Pascual M, Gómez-Pinedo U, Pascual-Lucas M, Renau-Piqueras J, Guerri C (2012). Toll-like receptor 4 participates in the myelin disruptions associated with chronic alcohol abuse. *Glia.* 60(6):948-64.
- Blanco AM, Vallés SL, Pascual M, Guerri C (2005). Involvement of TLR4/type I IL-1 receptor signaling in the induction of inflammatory mediators and cell death induced by ethanol in cultured astrocytes. *J Immunol.* 175(10):6893-9.
- Blanco AM, Perez-Arago A, Fernandez-Lizarbe S, Guerri C. (2008). Ethanol mimics ligand-mediated activation and endocytosis of IL-1RI/TLR4 receptors via lipid rafts caveolae in astroglial cells. *J Neurochem.* 106(2):625-39.
- Berríos-Cárcamo P, Quezada M, Quintanilla ME, Morales P, Ezquer M, Herrera-Marschitz M, Israel Y, and Ezquer F (2020). Oxidative Stress and Neuroinflammation as a Pivot in Drug Abuse. A Focus on the Therapeutic Potential of Antioxidant and Anti-Inflammatory Agents and Biomolecules. *Antioxidants* 9, 830.
- Chayanupatkul M, Somanawat K, Chuaypen N, Klaikeaw N, Wanpiyarat N, Siriviriyakul P, Tumwasorn S and Werawatganon D. (2022). Probiotics and their beneficial effects on alcohol-induced liver injury in a rat model: the role of fecal microbiota, *BMC Complementary Medicine and Therapies* 22, 168.
- Crews F, Walter TJ, Coleman LG, Vetreno RP (2017). Toll-like receptor signaling and stages of addiction. *Psychopharmacology* 234: 1483–1498.
- Fernandez-Lizarbe S, Pascual M, Guerri C. (2009). Critical role of TLR4 response in the activation of microglia induced by ethanol, *J. Immunol.* 183(7):4733-44.
- Guerri C, Bazinet A and Riley EP (2009). Foetal Alcohol Spectrum Disorders and Alterations in Brain and Behaviour, *Alcohol & Alcoholism.* 44, 108–114.
- Guerri C, Pascual M (2019). Impact of neuroimmune activation induced by alcohol or drug abuse on adolescent brain development. *Int J Dev Neurosci.* 77:89-98.
- Harper C and Matsumoto I (2005). Ethanol and brain damage. *Curr Opin Pharmacol* 5(1):73-8.
- Hutchinson M R, Shavit Y, Grace PM, Rice K C, Maier S F, Watkins L R (2011). Exploring the neuroimmunopharmacology of opioids: An integrative review of mechanisms of central immune signaling and their implications for opioid analgesia. *Pharmacological Reviews,* 63(3), 772–810.
- Kohno M, Link J, Dennis LE, McCready H, Huckans M, Hoffman WF, Loftisa JM. (2019). Neuroinflammation in addiction: A review of neuroimaging studies and potential immunotherapies. *Pharmacol Biochem Behav.* 179: 34–42.

- Maiuolo J, Gliozzi M, Musolino V, Carresi C, Scarano F, Nucera S, Scicchitano M, Oppedisano F, Bosco F, Ruga S, Zito MC, Macri R, Palma E, Muscoli C and Mollace V (2021). The Contribution of Gut Microbiota-Brain Axis in the Development of Brain Disorders. *Frontiers in Neuroscience*, 15:616883.
- Montesinos J, Pascual M, Pla A, Maldonado C, Rodríguez-Arias M, Miñarro J, Guerri C. (2015). TLR4 elimination prevents synaptic and myelin alterations and long-term cognitive dysfunctions in adolescent mice with intermittent ethanol treatment. *Brain Behav Immunol.* 45:233-44.
- Montesinos J, Pascual M, Rodríguez-Arias M, Miñarro J, Guerri C. (2016). Involvement of TLR4 in the long-term epigenetic changes, rewarding and anxiety effects induced by intermittent ethanol treatment in adolescence. *Brain Behav Immunol.* 53:159-171.
- Montesinos J, Alfonso-Loeches S, Guerri C. (2016) Impact of the Innate Immune Response in the Actions of Ethanol on the Central Nervous System, *Alcohol Clin Exp Res.* 40(11):2260-2270.
- Montoya I (2013). The Pathology of Alcohol Use and Abuse. *Clinical and laboratory Science.* 26: 15.
- Namba MD, Leyrer-Jackson JM, Nagy EK, M. Olive MF and Neisewander JL. (2021). Neuroimmune Mechanisms as Novel Treatment Targets for Substance Use Disorders. *Front Neurosci.* 15;15:650785.
- Nava F, Premi s Manzato E, Lucchine A (2016), Comparing treatments of Alcoholism on craving and biochemical measures of alcohol consumption. *J Psychology Drugs*, 38:211-217.
- NIAAA. Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, 2017.
- Noor S, Milligan ED (2018) Lifelong impact of Moderate Prenatal Alcohol Exposure on Neuroimmune Function, *Front Immunol* 9: 1107.
- Leclercq S, Matamorosb S., Canib PD, Neyrinckb AM, Jamard F, Stärkel P (2014). Intestinal permeability, gut-bacterial dysbiosis, and behavioral markers of alcohol-dependence severity. *Pro,NAS*, 2014.
- Leclercq S, Stärkel P, Delzenne NM, de Timary Ph (2019) The gut microbiota: A new target in the management of alcohol dependence? *Alcohol* 74:105-111.
- Leclercq S, Schwarz M, Delzenne NM, Stärkel P, de Timary P (2021). Alterations of kynurenine pathway in alcohol use disorder and abstinence: a link with gut microbiota, peripheral inflammation and psychological symptoms. *Transl Psychiatry.* 11(1):503.
- Lacagnina MJ, Rivera PD, Bilbo SD (2017). Glial and Neuroimmune Mechanisms as Critical Modulators of Drug Use and Abuse. *Neuropsychopharmacology.* 4(1):156-177.
- Liu L, Huh JR, and Shaha K (2022) Microbiota and the gut-brain-axis: Implications for new therapeutic design in the CNS. *EBioMedicine.* 77:103908.

- Liu QF, KimHM, Lim S, Chung MJ, Lim CY, Koo BS, Kang SS (2020). Effect of probiotic administration on gut microbiota and depressive behaviors in mice. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences* 28:181-189.
- Pascual M, Montesinos J, Montagud-Romero S, Forteza J, Rodríguez-Arias M, Miñarro J, Guerr J C (2017). TLR4 response mediates ethanol-induced neurodevelopment alterations in a model of fetal alcohol spectrum disorders, *Neuroinflammation* 14(1):145.
- Pascual M, Blanco AM, Cauli O, Miñarro J, Guerri C (2007). Intermittent ethanol exposure induces inflammatory brain damage and causes long-term behavioural alterations in adolescent rats. *Eur J Neurosci* 25(2):541-50.
- Pascual M, Montesinos J, Marcos M, Torres JL, Costa-Alba P, García-García F, Laso FJ, Guerri C (2017). Gender differences in the inflammatory cytokine and chemokine profiles induced by binge ethanol drinking in adolescence. *Addict Biol.*22(6):1829-1841.
- Ray LA, Roche D J.O, Heinzerling K and Shoptaw S (2014). Opportunities for the Development of Neuroimmune Therapies in Addiction, *International Review of Neurobiology*.Vol 118,381- 402.
- Vallés SL, Blanco AM, Pascual M, Guerri C (2004). Chronic ethanol treatment enhances inflammatory mediators and cell death in the brain and in astrocytes. *Brain Pathol.* 14(4): 65-71.
- Wu Y, Lousberg EL, Moldenhauer LM, Hayball JD, Coller JK, Rice KC, Watkins LR, Somogyi AA, Hutchinson MR (2012). Inhibiting the TLR4-MyD88 signalling cascade by genetic or pharmacological strategies reduces acute alcohol-induced sedation and motor impairment in mice. *Br J Pharmacol.*165 165(5):1319-29.



La Dra. Consuelo Guerri Sirera y el Dr. Francisco J. Bueno Cañigral



DEBATE

Moderadores: **Dr. D. Francisco-Jesús Bueno Cañigral**

Preguntas: **Los asistentes**

Respuestas: **Dra. Consuelo Guerri Sirera**

Dr. Francisco J. Bueno Cañigral

Doy las gracias a la Dra. Consuelo Guerri Sirera por tu excelente intervención sobre un tema que conoce perfectamente y que nos ha expuesto las últimas investigaciones y actualizado los conocimientos. Muchas gracias Consuelo por tu didáctica exposición.

Tras la intervención de la Dra. Consuelo Guerri y como viene siendo habitual en estos Debates, empezamos con los turnos de palabra para cualquier duda o cuestión que queráis plantear.

Para iniciar el Debate, te pregunto sobre los receptores TLR4, que como has dicho participan en los efectos del alcohol durante el desarrollo de cerebro fetal y neonatal, ¿habéis detectado una disminución de los receptores o todos los humanos tienen la misma tasa de receptores?

Dra. Consuelo Guerri Sirera

Todo el mundo tiene receptores TLR4 que es el sistema innato inmune y más en plasma, porque es lo que nos defiende. Los TLR4 son defensores, pero se defienden liberando citoquinas, es decir, matando al microorganismo. Pero pasa que muchas veces los restos celulares del daño también los activan, entonces producen más daño. Son muy inespecíficos porque proceden de la Drosophila. Una patógeno lo toma como una cosa negativa porque desprende citoquinas proinflamatorias, pero un resto celular también. Eso aumenta el daño celular. Esto en humanos, por supuesto. Los tenemos en todas partes, esto puede ser el principal mecanismo del sistema inmune.

Dr. Francisco J. Bueno Cañigral

¿Pero de alguna forma podría justificar que algunas personas tuviesen mayor tolerancia al consumo y otras no? ¿Habéis estudiado eso?

Dra. Consuelo Guerri Sirera

No, no tiene relación. Tiene relación con respecto a la neuroinflamación. La neuroinflamación está relacionada con la inflamación con citoquinas. No he mirado con personas con mayor tolerancia o menos, pero sí en machos y hembras. También en chicos y chicas, y sabemos que a los mismos niveles de alcohol las chicas tienen muchas más citoquinas que los chicos. Eso se correlaciona con que tienen un poquito más de receptores TLR4, pero nada más. La verdad es que no hemos hecho más porque los resultados en humanos son difíciles de obtenerlos.

Dr. Francisco J. Bueno Cañigral

A la hora de extrapolar las dosis que se administran en ratones a los seres humanos, ¿qué equivalencia podría haber y qué duración en el tiempo para que produzcan unos efectos u otros?

Dra. Consuelo Guerri Sirera

Cuando lo hacemos en ratones como el metabolismo es mucho más rápido, lo que equivale son niveles de alcohol en sangre. Por ejemplo, los niveles de alcohol en sangre de agudos que nosotros tenemos son iguales que los del botellón de estos chicos que estaban en una fase más o menos aguda, que dura un cierto tiempo. Como el metabolismo es más rápido en unos que en otros, lo importante es cómo están expuestos tus órganos a esos niveles de alcohol. Si los niveles de alcohol en un botellón de chicos son tanto, en animales tiene que dar tanto, para que los niveles de alcohol sean equivalentes o iguales.

Dr. Francisco J. Bueno Cañigral

Lo digo porque en la parte de prevención la publicidad va siempre orientada a bebe con moderación, es tu responsabilidad, etc., estamos permanentemente viendo que la publicidad siempre usa ese imperativo de bebe. La pregunta sería, ¿cuál sería, entre comillas, la dosis adecuada de consumo de alcohol? Porque por otra parte tenemos el resveratrol, toda la publicidad que se hace beneficiosa del resveratrol como antioxidante. ¿Cuál sería tu opinión respecto a una, entre comillas, dosis adecuada? Si es que se puede decir.

Dra. Consuelo Guerri

Lo mejor es no tomar porque es un antioxidante, no hay estrés oxidativo solo, hay citocinas. Las citosinas, no creo que las quiten. No habría forma de bloquearlo.

Dr. Francisco J. Bueno Cañigral

Pero en esta sociedad, decir que el consumo de alcohol sea cero es imposible.

Dra. Consuelo Guerri Sirera

No, el consumo cero no puede ser, pero por lo menos, si consumes, que no estés mareado. Posiblemente lo adecuado sea no llegar a un consumo que estés mareado. Cuando hablo con los chicos jóvenes les digo, no os lo prohíbo porqué sé que no vais a hacer, pero tomad el mínimo alcohol posible.

Me acuerdo que mi hija Ana, que ahora tiene treinta años, cuando era jovencita y empezaba la moda del botellón, cuando yo vi que sus amigos iban de botellón y me decía mi hija, me sí no voy me excluyen del grupo. Le dije que eso no podía ser y que fuera pero que si tenía que pagar, pues que pagara para el botellón y cuando le pasaban la botella no tomar nada o mojarse los labios. Me comentaba que a veces después le tocaba irse al hospital a acompañar a alguno con intoxicación aguda. Es verdad, era injusto, pero era así, te excluyen del grupo si tú no vas de botellón o no pagas.

Esto empezó hace un montón de años, hace veinticinco años. A los primeros jóvenes que hacían botellón, les dije que eso era fatal, porque yo ya había trabajado con síndrome alcohólico fetal y sabía del perjuicio del alcohol el desarrollo del cerebro y la importancia de esta fase para el aprendizaje y la adolescencia. Está predispuesto el cerebro para aprender mucho. Sin embargo, la parte inhibitoria que es la zona prefrontal, que nos alerta de lo que

está bien y lo que está mal, la tienen muy poco desarrollada, ya que esa zona no se desarrolla hasta los 21 años. De hecho, a veces les digo, mirad, yo entiendo que vuestra zona prefrontal no está desarrollada y que a veces elegís una carrera a lo mejor que no es la idónea, porque es que durante la adolescencia no lo saben y después cuando pasan los años, no les gusta.

Hay que admitirlo, los jóvenes están desinhibidos porque la zona de inhibición que es la zona prefrontal resulta que no la tienen desarrollada. Hay que decirles, no os preocupéis, esa zona se desarrolla con el tiempo, pero simplemente saber los peligros que tiene el alcohol, así que, beber lo mínimo, por lo menos no llegar a estar mareados

Asistente

Gracias por la excelente exposición. Se me plantean varias preguntas. En primer lugar, si las enfermedades neurodegenerativas están relacionadas, a nivel intestinal, hay un efecto multiplicador como ocurre en la cancerogénesis, con el tabaco y el alcohol en la orofaringe que desarrolla el cáncer. Esto está ocurriendo igual, es decir, habrá un daño cerebral del alcohol y también, una alteración intestinal que está afectando también al sistema neuronal.

Dra. Consuelo Guerri Sirera

Exactamente. Eso es así

Asistente

Buenas tardes, me gustaría conocer ¿qué ha pasado con los medicamentos que actúan sobre el sistema gabaérgico y que se pensaba que disminuían el craving?

Dra. Consuelo Guerri Sirera

Como sabéis el GABA, o ácido gamma-aminobutírico, es un aminoácido y neurotransmisor que regula la excitabilidad cerebral. Es el principal neurotransmisor inhibitorio, que evita que un impulso nervioso no se dispare e induce a la calma.

En este momento todos esos tratamientos no son del todo efectivos, parece ser. De hecho, cada vez sabemos más cosas y entiendes por qué estos fármacos no son del todo efectivos, porque los mecanismos son complejos.

Pero no son efectivos, porque toda la historia no está ahí. Por ejemplo, nosotros en animales lo que quiero hacer es dar probióticos para la flora intestinal, es decir, darles el alcohol, pero darles también probióticos. Porque no os lo he dicho, pero lo que hacía para ver la inflamación en ausencia de todo es coger las células de cerebro y cultivarlas. A la astrogliá o la microgliá, por ejemplo, le pongo alcohol y veo cómo en el sobranse se me liberan citoquinas. Simplemente poniéndolo en ausencia de esto, es decir, yo cojo cultivo primario, cojo células de corteza cerebral y hago microgliá y astrogliá. Los mecanismos básicos siempre los he hecho con células, pero de corteza cerebral de ratones. Luego al poner el alcohol empezaran a liberarse citoquinas. El sobranse está lleno de citoquinas, ahí no tengo nada, no tengo intestinos ni tengo nada. Luego ahí, aparte de haber otros mecanismos, bloqueé el TLR4 y se me bloqueaba todo. Luego el cerebro es capaz de liberar citoquinas independientemente de lo que pasa con el sistema.

Ahora con esto del cerebro, con la conexión cerebro-microbiota no lo sé, porque esto es una cosa nueva, no sabemos que repercusión puede tener.

Asistente

Puedes tomar un protector gástrico, un probiótico...

Dra. Consuelo Guerri Sirera

El cerebro no me lo va a proteger, pero vamos a ver el intestino como responde. De hecho, la flora intestinal con alcohol y sin alcohol ya la he hecho y he visto que es muy complejo, porque de todas las bacterias que están ahí sacas un montón de datos.

Aun así, lo que yo quiero hacer es dar probióticos, porque seguro que del cerebro también se liberan. Todo indica que, independientemente del intestino, esto es más eficiente.

Yo lo tengo claro, el alcohol produce neuroinflamación como tal, pero ahora tenemos esta cosa. Además, a mis ratones les hice también la microbiota, a ver si es verdad. Y sí, es verdad que tienen alteraciones de esto, los TLR4 están alterados. ¿Sabes por qué? Porque realmente es uno de los receptores importantes que lo que hace es activarlo y liberar citocinas, si tú no los tienes, no puedes liberar nada. Está protegido el intestino, pero también está protegido el cerebro.

Yo quiero saber si le pongo probióticos y le mejoro la flora intestinal y veo a ver qué ha pasado con el cerebro. Porque yo se seguro que produce neuroinflamación, pero cómo repercute en el intestino con el eje este, no lo sé.

Asistente

Otra pregunta Consuelo, has comentado que en los años 2007 y 2008 dabas charlas, ¿se sigue dando al profesorado, esta formación? Porque se lo comentaba justamente ayer al Dr. Francisco Bueno, yo creo que hoy esta sala, con este interesante Debate, tendría que estar llena de profesorado. Creo que es muy importante formar al profesorado en estos temas.

Dra. Consuelo Guerri Sirera

Eso es, yo creo que sí que es muy importante formar al profesorado en estos temas.

Yo he dado muchas charlas, pero charlas en institutos. Fue una época en la que habías muchas peticiones de charlas en centros educativos, yo iba porque estaba convencida que había que difundir los estudios que hacíamos e informar de los riesgos de los consumos. Había mucha participación, me hacían muchas preguntas y al acabar tenía cola de personas que me preguntaban por temas más concretos o personales.

Al principio no me preguntaban nada, pero poco a poco, como en las charlas hablaba del Síndrome Alcohólico Fetal, pues había chicas embarazadas o no que se interesaban por el tema.

Hacía unas explicaciones muy sencillas, les hablaba de lo más importante, para que me entendieran y fue una gran experiencia. Les decía, si vosotros queréis ser una abogada, otro médico, otro arquitecto, etc., si bebéis habitualmente, es que no vais a poder alcanzar esas profesiones, porque vuestras neuronas se van a deteriorar y no van a poder funcionar bien, tenéis que pensarlo muy seriamente. Siempre están los chicos malos que se reían, pero yo les decía, vosotros reiros, pero seguir bebiendo y ya hablaremos dentro de unos años y veremos la repercusión que tiene en vuestro cerebro.

Ha disminuido el número de charlas, creo que la información y la formación son muy importantes tanto para los jóvenes como para el profesorado.



Dra. Consuelo Guerri Sirera y Dr. Francisco J. Bueno Cañigral

Asistente

Ya que hablas del alcoholismo, ¿se puede decir que el alcoholismo es una enfermedad porque produce una inflamación cerebral?

Dra. Consuelo Guerri Sirera

El alcoholismo es una enfermedad, porque además produce, entre otros, daño hepático.

Yo he trabajado muchos años sobre daño hepático porque es el primer sitio donde se metaboliza el alcohol en otros productos. También tienes inflamación, ahora se sabe, y eso puede pasar también al cerebro. Pero por supuesto, es una enfermedad porque tienes daño hepático y daño cerebral, y después el problema son las formas irreversibles que se puedan hacer. Hay individuos que dicen que lo quieren dejar y no pueden. La ayuda psicológica es importante y hay que hacerlo posible, pero daño hepático segurísimo porque daño hepático siempre hay. Puede ser más o menos, puede no llegar a cirrosis, pero daño graso con daño hepático seguro y todas estas cosas pasan al cerebro, por supuesto. Es una enfermedad dentro de lo que cabe.

Asistente

Muchas gracias por la presentación, me encantó y creo que he entendido casi todo. De todo lo que has comentado, muchísimas cosas me llamaron la atención, pero varias de ellas ya las comentaron en preguntas anteriores. Hay dos temas que especialmente me impactaron, uno de ellos es el tema de cómo afecta a las chicas.

Dra. Consuelo Guerri Sirera

Lo estamos describiendo ahora, no lo sabía. Teníamos diferencia entre machos y hembras de ratones, y entonces dijimos, tenemos que hacer esto en humanos. Resulta que con los mismos niveles de alcohol, ellas tienen muchas más citoquinas inflamatorias que los chicos.

Asistente

Y acompañando esos datos con la epidemiología, lo que nos dice es que las chicas empiezan a beber antes y que es una tendencia que no parece que se revierta, está aumentando cada vez más.

La pregunta es, el hecho de que las chicas cada vez empiecen a beber más y relacionado con estos datos que están saliendo ahora, ¿Cómo se puede parar?

Dra. Consuelo Guerri Sirera

Este año he ido a dos colegios. Sigo dando charlas porque me llamaron porque la madre de una niña que me conocía me comentó que había habido dos intoxicaciones agudas de dos chicas. Lo que pasa es que las chicas beben lo mismo que los chicos. Ellas metabolizan un poquito más lento y después el peso corporal de las chicas que en general, es mucho menor. Por lo tanto, los niveles de alcohol son mucho mayores en chicas. No se dan cuenta y quieren hacerse las valientes.

Había habido dos o tres intoxicaciones agudas y fui a hablar y les pasé una presentación convincente sobre el botellón y las repercusiones negativas que tiene el consumo de alcohol en el cerebro. Uno quiere ser abogado, la otra maestra... es que no puede ser, es que es una pena que hagan consumos abusivos de alcohol.

Asistente

Es verdad que cuando das una charla, les informas y pueden tenerlo claro; pero es muy complicado decirles no bebas, cuando la presión social y del grupo es la que es...

Dra. Consuelo Guerri Sirera

Tú lo tienes que decir, porque se juegan su desarrollo psíquico y físico, porque uno querrá ser médico, otra abogada, otro maestro, etc. Y hay que decirles claramente que si seguís así, es que no vais a poder.

Asistente

Ellas saben que si beben les sube más.

Dra. Consuelo Guerri Sirera

Sí, pero les sube más por la metabolización y por el peso.

Asistente

No entienden, no llegan a entender, que ese me sube más les va a afectar muchísimo. No lo entienden, no lo saben. Yo no lo sabía cuando era adolescente.

Dra. Consuelo Guerri Sirera

Lo de las chicas ya hace tiempo que lo he comprobado en animales porque era una de las cosas que tenía en la cabeza y después afecta mucho más.

Hay que decirles, la misma cantidad en un chico y una chica, como las chicas pesan menos, van a tener más nivel de alcohol. No puedes decir que prohíbes que beban alcohol, pero sí que hay que decirles, que beban lo mínimo. Si queréis para brindar con un poquito de algo, pero muy poquito. Después tiene su repercusión. En el fondo ellas recapacitan más que ellos, no te creas, porque algunas veces algunas me hacen comentarios sobre su situación personal. Preguntas hacen muy poquitas, pero después siempre tengo cola de consultas personales. Yo le digo que como sé que preguntas no me vais a hacer ninguna, al acabar voy a estar por aquí, así que, si queréis alguno o alguna preguntarme algo. Porque lo sé, siempre hacen lo mismo porque tienen apuro delante de todos los del curso de plantear una cuestión que a veces es un tema personal.

Asistente

Es fundamental saber que se puede preguntar y tener a alguien a quien preguntar. Porque muchas veces los profesores no saben cómo responder y los padres mucho menos.

Dra. Consuelo Guerri Sirera

Claro, son cosas que a veces no las pueden consultar con nadie... pero a una persona que viene de fuera y que habla de esto no la conoces, a veces también es difícil preguntar en público algunas cosas. A mí me llamaron a través de la madre de una chica y me pidieron que fuero. Y a mí, en tal de ayudar, pues hago lo que haga falta. Pero sí, como decía, cuando planteas algunos de estos temas, la reacción son risas.

Asistente

El otro tema que me llamaba la atención es sobre el eje cerebro–intestino, no lo sabía. Es muy interesante y podría explicar muchas cosas, podría empezar a explicarnos muchas cosas que todavía no sabemos del alcohol.

Me llamó la atención la diapositiva donde ponía que las personas con abstinencia de alcohol a las dos semanas seguían mandando esa señal y que eso puede explicar episodios de depresión o de ansiedad, y eso me parece muy interesante, porque al contrario que pasa con el cannabis, el alcohol bebes y al día siguiente tienes resaca, pero luego ya estás bien, ya no hay más consecuencias. No como con el cannabis que dura varias semanas porque es liposoluble y el alcohol no. Pero esto nos diría que el efecto del alcohol dura más allá de la resaca.

Dra. Consuelo Guerri Sirera

Más que el alcohol que lo tienes en sangre son las consecuencias, las alteraciones que producen. Yo tengo toda clase de emails, pero reconozco que algunos sí preocupan, y muchas veces lo que pasa es que no saben a quién preguntar, no saben a quién recurrir porque a los padres no pueden, a los profesores tampoco. No me importa contestar los emails o dar charlas, porque reconozco que siendo adolescentes tienen ciertas dudas y no sabes quién preguntar para que te las resuelva.

Dr. Francisco J. Bueno Cañigral

Muchas gracias por vuestras intervenciones. Como veis, es un lujo contar en este Debate con la presencia de la Dra. Consuelo Guerri, que es una gran experta y una persona excepcional, por lo que os animo a seguir preguntando.

Más preguntas por favor.

Asistente

El tema del alcohol y el cannabis, es decir, el doble consumo, ¿se ha estudiado esto a nivel cerebral-intestinal? Como el tema de los endocannabinoides lo tenemos en todos lados y el cannabis ahora se plantea como una terapéutica fenomenal, ¿no sabemos cómo pueden actuar estas dos sustancias a este nivel?

Dra. Consuelo Guerri Sirera

Esto es muy nuevo. He puesto el primer trabajo en 2014, pero en 2020 y 2021 se hicieron las revisiones sobre estos temas. Esto fue un belga que vio las alteraciones de tres individuos y lo publicó y ahora ya hay bastante trabajo, pero interacciones entre drogas no he visto. Hay muchísimas revisiones ahora, ya lo veréis más adelante cuando se publiquen estas revisiones.

Asistente

Muchas gracias por la charla excelente, como siempre, gracias. Yo soy más de neurotransmisores que de hormonas, pero buceando en lo que nos explicaban en la carrera de psicología siempre se dice que el estrógeno tiene un efecto protector contra la inflamación. ¿Se entiende entonces que esta explosión de citoquinas en las mujeres se debe a que el alcohol inhibe en cierto modo el efecto protector del estrógeno?

Dra. Consuelo Guerri Sirera

Sí y no. El problema de las citoquinas es que los estrógenos pueden hacer algo, pero si son altas cantidades..., porque lo que yo te he dicho son intoxicaciones agudas. No sé los estrógenos que pueden hacer ahí, en pequeñas cantidades posiblemente sí. Lo he hecho a niveles en sangre, porque son importantes los mismos niveles de alcohol, es decir, no la cantidad que tomas, porque las chicas pesan menos y el metabolismo puede ser diferente a los chicos. Por tanto, lo que tienes que hacer es niveles de alcohol en sangre. De hecho, yo para hacer el estudio que hice cuando recibí esto fue el mismo nivel de sangre equivalente que ahí sí que los efectos de alcohol son iguales, pero si no, tienes toda serie de estrógenos y estas cosas que sí pueden paliar alguna cosa. Pero que las chicas son más susceptibles a los efectos del alcohol está demostrado. Aunque los estrógenos puedan proteger a bajas cantidades, cuando llegas a unas cantidades altas ya no.

Dr. Francisco J. Bueno Cañigral

Gracias Consuelo.

Más preguntas, por favor.

Hago una pregunta, mientras pensáis en otras preguntas.

Dos partes, para consumos excesivos y para consumos moderados:

¿Hay estudios que puedan valorar si los antiinflamatorios genéricos pueden reducir de alguna forma esa inflamación de la glía, puede tener algún tipo de utilidad?

¿U otro tipo de sustancias que pasan la barrera hematoencefálica?

¿Hay estudios sobre eso?

Dra. Consuelo Guerri Sirera

Los antiinflamatorios lo que pasa es que sería más difícil. Yo sí que lo he hecho in vitro, es decir, poner antiinflamatorios y a ver qué pasa. Depende de los niveles de citoquinas que tengas, porque a veces son muy elevados y los antiinflamatorios no tendrían efecto.

Dr. Francisco J. Bueno Cañigral

En niveles bajos sí que haría efecto.

Dra. Consuelo Guerri Sirera

Sí, pero cuando se elevan mucho, no.

Dr. Francisco J. Bueno Cañigral

Correcto, para consumos moderados sí que hay literatura que dice que podían ser efectivos y luego para niveles altos quedaba por demostrar.

Dra. Consuelo Guerri Sirera

Exacto, para niveles altos no son tan efectivos como se creía, porque como es una barbaridad hacen algo, pero muy poquito.

Dr. Francisco J. Bueno Cañigral

Y, de todas las sustancias que has probado en ratones, ¿hacían referencia para evitar la inflamación o para rechazar el alcohol? No me ha quedado muy claro.

Dra. Consuelo Guerri Sirera

Las sustancias que sacaron son los tratamientos que se han estado probando en animales y en humanos algunas de ellas, para reducir el consumo de alcohol, pero para reducir en humanos, es decir, cosas que vemos en animales. Algunos tienen la fase primera y después no pasan.

En animales vemos que, por ejemplo, la indometacina o cualquier antiinflamatorio, inhiben la inflamación e inhiben también otras cosas, pero en humanos parece que no son tan efectivas. Es más complicado porque tienes daño hepático. Los animales a veces no tienen daño hepático y menos el botellón, pero estos ya son más complicados por el daño hepático y todas estas cosas.

El Instituto Nacional de Salud está haciendo bastantes ensayos clínicos de fase uno y fase dos, alguno ha pasado de la fase dos. Pero esto es muy diverso. Pero claro, con todo esto del intestino yo ya te digo que no lo sé. Porque claro, es normal que, con alteraciones intestinales y hepáticas, a parte del cerebro, sea todo más complicado, El alcohol primero se metaboliza en el hígado, aunque sea hígado graso.

Dr. Francisco J. Bueno Cañigral

Tú eres una pionera, se ha dicho varias veces, en el estudio del Síndrome Alcohólico Fetal. ¿Últimamente se están haciendo estudios de incidencia y prevalencia aquí en España? Y si no es así, ¿por qué no se hacen?

Dra. Consuelo Guerri Sirera

Es verdad que aquí los casos no eran muchos, pero, por ejemplo, a mí del Hospital La Fe me han llamado dos veces. Últimamente, pues no lo sé si se están haciendo estos estudios de incidencia y prevalencia.

Es verdad que ahora hay más concienciación sobre el no consumo de alcohol durante el embarazo. Por ejemplo en Estados Unidos, desde luego, tú estás en un bar y estás embarazada y tú no puedes beber, te denuncian. Yo no he visto muchas mujeres embarazadas bebiendo, pero yo creo que ya está más difundida la idea de que no se debe beber en el embarazo.

Dr. Francisco J. Bueno Cañigral

Había un grupo de trabajo en Santiago de Compostela que hizo un seguimiento de embarazadas, analizando vello público y meconio, y publicaron un buen trabajo, con consumos de alcohol, cocaína, etc. Creo que no han continuado haciendo seguimientos y no sé por qué.

Dra. Consuelo Guerri Sirera

Yo creo que muy poquitos los estudios que se hacen ahora.

Dr. Francisco J. Bueno Cañigral

La Sociedad Española de Pediatría sí que está muy sensibilizada con este tema, se están haciendo publicaciones de difusión sobre los problemas del SAF, y sin embargo no se está haciendo seguimiento de embarazadas para este tema, cuando parece ser que ha aumentado.

Dra. Consuelo Guerri Sirera

No me extrañaría que hubiera aumentado, pero no conozco seguimientos sobre este tema.

Asistente

Igual peco de optimista, pero a mí me da la sensación, sin haberme leído ningún estudio sobre el tema, de que lo de no beber alcohol estando embarazada, es como algo que ya está muy claro.

Dra. Consuelo Guerri Sirera

Me da la impresión a mí que sí beben, pero beben a escondidas.

Yo lo difundí, yo hago charlas a los pediatras y a los residentes ya desde los años 80 y ya era muy obvio, pero yo creo que ahora puede llamar más la atención.

Ahora yo tampoco veo que embarazadas beban en público. Creo que está muy establecido no beber alcohol durante el embarazo. Sí que he visto a personas embarazadas que piden una tónica o una Coca-Cola mientras los otros están tomando cerveza.

Dr. Francisco J. Bueno Cañigral

Hay dos factores añadidos a este problema, uno es el tema de la inmigración. Las personas que vienen de fuera y tienen otro tipo de hábitos frente al alcohol. Y otro, es el tema de las adopciones de bebés de países del este. Parece que en este segmento social hay consumos en embarazadas y que en algunas adopciones de han detectado SAF.

Asistente

Parece que sí que existe, pero no conozco su magnitud.

Puede ser, como pasa con otros temas de prevención de otras sustancias, que igual nos estamos relajando un poco con la prevención en general.

En los años 80 y 90 hubo una incidencia mucho más fuerte, había problemas mucho más evidentes y una gran sensibilización ante estos problemas. Ahora parece que lo tengamos todo superado. Habría que hacer más actuaciones de prevención selectiva.

También pasa con las enfermedades de transmisión sexual, que parece que está habiendo un repunte. Si dejas de hacer prevención, habrá repuntes y tendrás que hacer de nuevo campañas de información y sensibilización.

También hay que entender que muchos inmigrantes van a su aire.

Asistente

Igual nos hemos relajado como sociedad, no lo sé.

Dr. Francisco J. Bueno Cañigral

Sí que hay mayor tolerancia social ante los consumos sobre todo de alcohol, cannabis y cocaína, entre otras sustancias.

Asistente

Volviendo al tema de la alimentación probiótica combinada con antiinflamatorios, ¿podría ser una manera de reducir el daño?

Dra. Consuelo Guerri Sirera

No lo sé. Una cosa importante es quitar el daño intestinal. Con probióticos puedes realmente eliminarlo, pero no lo sé.

La verdad es que es un tema muy nuevo, se necesitan trabajos. Sí que he visto muchas cosas, pero con esto no. Probióticos o lo que sea, para paliar realmente el tema intestinal, eso es importante. Pero no lo sé. En unos años vamos a aver más investigaciones sobre estos temas.

Dr. Francisco J. Bueno Cañigral

Eso lo dejamos para próximos Debates, esperando contar contigo.

¿Alguna pregunta más?

Termino agradeciéndole a la Dra. Consuelo Guerri su intervención y leyendo una frase de uno de los últimos trabajos que resalta lo que ha dicho esta tarde: ***“Estos resultados sugieren que el etanol es capaz de activar a las células de microglía, desencadenando una respuesta neuroinflamatoria en la que está implicada la liberación de lisosomas que podrían participar como mediadores en la amplificación de la inflamación”***.

Dra. Consuelo Guerri Sirera

Las citocinas no van por ahí porque resulta que salen y se degradan. Tenemos unas vesículas que se llaman lisosomas que van llenitas, es decir, las normales tienen factores positivos que van de célula en célula, que entran en la célula porque no tienen ningún problema en entrar, pero las que están con alcohol, por ejemplo, están llenitas de compuestos inflamatorios y van a la otra célula y los liberan. Eso produce un daño y, de hecho, lo hemos comprobado.

Lo que hacemos es hacer cultivos de células, se generan unas vesículas que aislamos y después miramos el contenido, incluso las ponemos dentro de las neuronas y vemos cómo las neuronas las matan.

Estos exosomas están llenitos de factores inflamatorios que se ponen junto con las neuronas y vemos al cabo de unas horas, o veces toda la noche, una muerte neuronal.

Es decir, unos de esos exosomas que no están llenitos de nada y otros que sí. Simplemente porque han sido células expuestas al alcohol que liberan estos exosomas llenitos de factores inflamatorios.

Estos exosomas son vesículas muy pequeñas que difunden muy bien porque protegen de que no se degraden estas citoquinas inflamatorias, pero después cuando llegan y las liberan a las pobres neuronas las matan.

Dr. Francisco J. Bueno Cañigral

Muchísimas gracias a la Dra. Consuelo Guerri por esta extraordinaria conferencia y a todas vosotras y vosotros por vuestras preguntas.

Agradezco a los doctores Rafael Aleixandre Benavent y Juan Carlos Valderrama Zurián y todo el equipo de la UISYS, su entusiasta colaboración en la realización de este Debate.

Comenté en la reunión del Servicio de Adicciones que tenía un especial interés en que la Dra. Guerri participara en este Debate, porque ella fue la primera ponente, como ha dicho nuestro Concejal, que participó en los Debates en el año 2008, porque consideraba que sería muy interesante conocer las últimas investigaciones que está realizando y porque ha sido y es una mujer referente para muchas y muchos investigadores, confiando en que siga siendo emérita muchos años.

Muchísimas gracias Consuelo por tus grandes aportación y muchísimas gracias a todas vosotras y vosotros por participar en este Debate. Esperamos convocarles próximamente a un nuevo Debate.

En nombre de D. Emiliano García Domene, Concejal de Salud y Consumo del Ayuntamiento de València, damos por finalizado este Debate en Adicciones: **Abuso de Alcohol y Neuroinflamación.**

Muchas gracias y muy buenas tardes.

el bebé no beu
el bebé no beu
el bebé no

TRANSTORN DEL DESENROTLLAMENT INTEL·LECTUAL

S SÍNDROME
A ALCOHÒLIC
F FETAL

PLECS DE EPICANTO

PONT NASAL BAIX

LLAVI SUPERIOR FI

MICROGNATIA

PREVINDRE-LA: ZERO ALCOHOL DURANT L'EMBARÀS



AJUNTAMENT DE VALÈNCIA
REGIDORIA DE SALUT I CONSUM

DISFRUTAR NO ÉS INTOXICAR-SE

ÉS UN CONSELL DE LA UNITAT DE PREVENCIÓ COMUNITÀRIA EN CONDUCTES ADDICTIVES



el bebé no bebe
el bebé no bebe
el bebé no

TRANSTORNO DEL DESARROLLO INTELECTUAL

SÍNDROME ALCOHÓLICO FETAL

DOBLECES DE EPICANTO

PUNTE NASAL BAJO

MICROGNATIA

LABIO SUPERIOR FINO

PREVENIRLO: CERO ALCOHOL DURANTE EL EMBARAZO

AJUNTAMENT DE VALÈNCIA
REGIDORIA DE SALUT I CONSUM

DISFRUTAR NO ES INTOXICARSE
ES UN CONSEJO DE LA UNIDAD DE PREVENCIÓN COMUNITARIA EN CONDUCTAS ADICTIVAS

UPCCA VALÈNCIA

Con la colaboración de:
GENERALITAT VALÈNCIANA





VNIVERSITAT
ID VALÈNCIA