

**ASPECTOS GENÉTICOS ASOCIADOS EN LA DEPENDENCIA DE
ALCOHOL EN POBLACIÓN DE AMÉRICA**

Milka Carolina Tavera Rodríguez

Diana Yicela Torres Buitrago

Universidad El Bosque

Facultad de Medicina

Pregrado de Medicina

Bogotá D.C

2019

ASPECTOS GENÉTICOS ASOCIADOS EN LA DEPENDENCIA DE ALCOHOL EN POBLACIÓN DE AMÉRICA

Milka Carolina Tavera Rodríguez

Diana Yicela Torres Buitrago

Asesor: Dr. Pedro Vargas Navarro

Trabajo de grado para optar por el título de médico cirujano

Universidad El Bosque

Facultad de Medicina

Pregrado de Medicina

Bogotá D.C

2019



La Universidad EL BOSQUE no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia.

Agradecimientos

Agradecemos en primera instancia a la institución Universidad El Bosque por ser el claustro educativo participe de nuestra formación a lo largo de estos años, seguido de nuestro tutor, el doctor Pedro Vargas Navarro, por la continua orientación para el desarrollo de este proceso; de igual manera a los tutores Ricardo Ari Duarte y Catalina Valencia Mayer, por las constantes correcciones en aras de mejora y por último a nuestras familias, pilar fundamental en este recorrido.

Tabla de Contenido

Planteamiento del problema.....	7
Justificación	8
Objetivos	9
Marco Teórico.....	10
DEPENDENCIA AL ALCOHOL	10
Generalidades	10
Definiciones.....	12
Historia del etanol	13
Tabla 1 Breve historia de las materias primas en la obtención del alcohol a lo largo de la historia.	14
Factores de riesgo.....	15
Eliminación del etanol.....	16
Figura 2. Metabolismo del alcohol	16
Marcadores biológicos del alcoholismo	18
Fisiopatología de la dependencia de alcohol.....	19
Aspectos genéticos, epigenéticos y neuroadaptativos (con mayor prevalencia) identificados a nivel global.	20
Neuroadaptaciones	21
METODOLOGÍA	23
Tipo de Estudio	23
Términos MESH y DECS	23
Tabla 1.	23
Tabla 2.	24
Parámetros de Búsqueda	24
Criterios de Inclusión	25
Criterios de exclusión.....	25
Algoritmos de búsqueda.....	25
Bases de Datos.....	26
c. LILACS.....	26
Estrategias de búsqueda en base de datos:	26
Diagrama de flujo representativo del proceso de selección de artículos	29

Fig. 3 Diagrama de flujo representativo del proceso de selección y exclusión de artículos	30
Descripción general parámetros de evaluación de artículos (escalas de calidad).	30
Resultados:	31
Discusión.....	34
Conclusiones	37
Bibliografía	38

Resumen

En los últimos años se ha venido presentando un incremento en el consumo de alcohol, hasta el punto de llevar a los individuos a ser dependientes de este; es por esto, que surge el interés de estudiar los aspectos genéticos que contribuyen a la presentación de dicho fenómeno. **OBJETIVOS:** Esta revisión de la literatura busca identificar los aspectos genéticos asociados en la dependencia de alcohol en la población de América. **MÉTODOS:** En esta revisión se utilizaron 3 bases de datos: PUBMED, LILACS y EMBASE, teniendo en cuenta criterios de selección: estudios sobre poblaciones entre 18-65 años, realizados en América y que los individuos cumplieran con los criterios planteados en el DSM-V para dependencia. **RESULTADOS:** Se identificaron múltiples genes, así como variantes de los mismos, polimorfismos y neuroadaptaciones implicadas en la dependencia al alcohol. Dentro de los más prevalentes, los polimorfismos de los genes CHRNA5, CHRNA3 y CHRNB4, alelos que codifican las enzimas ADH y ALDH implicadas en el metabolismo del etanol, alelos del CYP2E1 y los circuitos implicados en la neuroplasticidad. **CONCLUSIÓN:** A pesar de lograr genotiparse distintos alelos tanto de enzimas como de receptores implicados en las neuroadaptaciones de la dependencia al alcohol, los estudios no cuentan con suficiente significancia estadística, por lo que se deben continuar ampliando.

Palabras clave:

Dependencia al alcohol, variaciones genéticas, polimorfismos, neuroadaptaciones.

Abstract:

In recent years there has been an exponential increase in alcohol consumption to the point of leading individuals to be dependent on it, which is why there is an interest in studying the genetic aspects that contribute to the presentation of said phenomenon. In recent years there has been an exponential increase in alcohol consumption to the point of leading individuals to be dependent on it, which is why there is an interest in studying the genetic aspects that contribute to the presentation of said phenomenon. **OBJECTIVES:** This literature review seeks to identify the associated genetic aspects of alcohol dependence in the population of America. **METHODS:** In this review, 3 databases were used: PUBMED, LILACS and EMBASE, taking into account selection criteria: studies on populations between 18-65 years of age, conducted in America and that individuals meet the criteria set forth in the DSM- V for dependency. **RESULTS:** Multiple genes were identified, as well as variants of these, the polymorphisms and neuroadaptations involved in alcohol dependence. Among the most prevalent, the polymorphisms of the CHRNA5, CHRNA3 and CHRNB4 genes, alleles encoding the ADH and ALDH enzymes involved in ethanol metabolism, CYP2E1 alleles and the circuits involved in neuroplasticity. **CONCLUSION:** Despite being able to genotype different alleles of both enzymes and receptors involved in the neuroadaptations of alcohol dependence, the studies do not have sufficient statistical significance, therefore, studies should continue to be expanded regarding this entity.

Key words:

Alcohol dependence, genetic variations, polymorphisms, neuroadaptations.

Planteamiento del problema

El alcohol es una de las sustancias psicoactivas legales disponibles en Colombia (1); conforme con la Organización Mundial de la Salud (OMS) el consumo de alcohol conlleva a 3,3 millones de muertes a nivel mundial y corresponde al 5.9% de todas las defunciones (2). En Colombia, el alcohol es la primera sustancia psicoactiva consumida(3) y en América Latina, los países que presentan las mayores tasas de consumo per cápita son: Chile, Brasil, Argentina y Venezuela de acuerdo al informe de salud regional de las Américas (1) y en Estados Unidos afecta al 13% de la población general(4).

La etiología de la dependencia de alcohol es multifactorial; ya que se ven involucrados factores psicosociales, genéticos y epigenéticos(5); a su vez se ven implicadas diferentes vías del sistema dopaminérgico mesolímbico, relacionadas con el sistema de recompensa y la interacción de diferentes neurotransmisores tales como la dopamina, glutamato, serotonina, vasopresina y el ácido gamma aminobutírico(6). Existen estudios que documentan un porcentaje de heredabilidad que oscila entre el 40% y el 60% dependiendo de la población a determinar (7-10). Para el diagnóstico clínico de dependencia de alcohol se hace por el cumplimiento de tres o más criterios estandarizados durante el año anterior de acuerdo a la clasificación del Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales (DSM-V, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder*, por sus siglas en inglés) (11,12).

Aunque se han identificado variantes genéticas en diferentes genes que codifican en la síntesis de enzimas implicadas en el metabolismo del alcohol, no se han caracterizado los grupos poblacionales de América(13) con dichas características, por lo que surge la pregunta de conocer ¿Cuáles son los aspectos genéticos que conllevan a la dependencia de alcoholismo en la población de América (Sur América, centro América y norte América)?, dado que las características genotípicas son similares.

Justificación

La dependencia al alcohol es una problemática de salud pública en el que múltiples grupos de investigadores han fijado su mirada dado que afecta principalmente a la población joven (4), por ser la droga de abuso más consumida en el mundo debido a su fácil acceso (5), lo que hace imperativo avanzar en la comprensión de esta entidad y principalmente de su componente genético; sin embargo, continúa siendo limitada la literatura respecto a este fenómeno dado los estudios llevados a cabo en modelos murinos (12,(14). En Colombia los Drs Méndez y Rey en una población de Bogotá evidenciaron que quienes portaban el alelo A2 en ADH2 era en su mayoría hombres masculinos, así mismo, se evidenció la presencia de CYP2E1*5B asociado mayor actividad transcripcional del gen que a su vez se relaciona con el riesgo de dependencia (15). A nivel mundial se ha asociado diferentes polimorfismos en la dependencia de alcohol como OPRM1, ALDH2, ADH1B, ADH1C (16), (10,17,18). Por lo tanto, se ha querido identificar así los genotipos implicados en el consumo de alcohol y de esta forma poder clasificar a los consumidores, lo cual podría contribuir a saber la probabilidad de desarrollar dependencia al alcohol. Es por esto, que se considera fundamental que un genetista sea parte del equipo multidisciplinario que trata esta entidad, puesto que, brinda un panorama más concreto de lo que se enfrenta y la posibilidad de poder intervenir o no al determinar si existe verdaderamente un patrón en individuos biológicamente relacionados. Esta investigación, por consiguiente, pretende describir los factores predisponentes a la dependencia al alcohol en América y de esta manera poder concientizar la importancia del diagnóstico y seguimiento a las personas con consumo de alcohol ya que este es la puerta para consumir otras sustancias de abuso.

Objetivos

General

- Identificar los aspectos genéticos que están implicados en la dependencia de alcohol en toda América.

Específicos

- Identificar las neuro adaptaciones que contribuyen a la dependencia del alcohol en la población de toda América.
- Determinar la prevalencia de los factores genéticos existentes en la población de toda América asociados a la dependencia de alcohol.

Marco Teórico

DEPENDENCIA AL ALCOHOL

Generalidades

El consumo de alcohol en pequeñas cantidades definido como máximo una bebida por día para mujeres no embarazadas y dos bebidas para hombres al día según las guías dietéticas para Estados Unidos 2015-2020, se asocia con efectos beneficiosos sobre la salud cardiovascular (19),(20). Se ha evidenciado que las bebidas alcohólicas, especialmente el vino, tiene propiedades antiinflamatorias y antioxidantes, dado por sus componentes ricos en polifenoles como flavonoides, resveratrol y taninos poliméricos responsables de los efectos cardiovasculares especialmente en patologías ateroscleróticas (21,22). Así mismo se evidenció que la ingesta de resveratrol, componente polifenólico no flavonoide el cual está presente en el vino y en varias plantas como maní, cacao, bayas favorecía a niveles bajos de lipoproteína de baja densidad (LDL), al igual que mejoró la función endotelial y la diastólica del ventrículo izquierdo (21,23).

La tendencia al consumo excesivo de alcohol, genera problemas físicos, psicológicos y sociales (24). Si bien es cierto que en bajas concentraciones el alcohol, especialmente el vino tiene propiedades cardioprotectores como ya se mencionó (21-23), en moderadas y altas concentraciones tiene efectos hepatotóxicos, neurotóxicos y carcinógenos generando mayor riesgo para cirrosis, cáncer, cardiopatía isquémica, fibrilación auricular, accidente cerebro vascular entre otros. Se ha documentado que el consumo excesivo de alcohol puede empeorar la morbilidad de enfermedades crónicas, dado que exagera enfermedades tales como la hipertensión, hepatitis y diabetes mellitus e interfiere con el metabolismo de varios medicamentos que los pacientes con estas comorbilidades pueden consumir (4,25,26).

Partiendo de que el alcohol tiene alta solubilidad, lo que le confiere la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica, interaccionando con receptores como GABA, (N-metil-D-aspartato) NMDA, glicina; generando sus efectos sobre el hipocampo y la corteza prefrontal produciendo varios grados de estimulación del sistema nervioso (SNC) entre las que cabe resaltar excitación, desinhibición, irritabilidad, agresividad y descoordinación (27). Lo anterior favorece que en el aspecto social el consumo excesivo conlleva el deterioro de las relaciones familiares, eventos familiares disruptivos, agredir a terceros, inclusive homicidios (4,28).

A nivel mundial el consumo de alcohol es el séptimo factor de riesgo principal tanto para lesiones, enfermedades y muerte (4,29). De acuerdo a la Organización Panamericana de la Salud la región de las Américas constituye la mayor zona de consumo a nivel mundial, con una mayor tasa de mortalidad y años potenciales de vida dado por muerte prematura, lesiones intencionales, no intencionales o discapacidad, accidentes de tránsito (28,30). Según el informe de American Journal Preventive Medicine para el año 2006 el consumo de alcohol de forma excesiva tuvo un promedio de 79.000 decesos anuales, siendo la tercera causa de mortalidad (31).

El desarrollo de dependencia se ve influenciado por dos grandes factores: isoenzimas hepáticas que conllevan a un metabolismo más rápido del etanol y el papel del éste en el sistema nervioso central (SNC). Los efectos del alcohol en el sistema nervioso central se deben a la acción sobre neurotransmisores inhibitorios como el GABA y su antagonismo de la acción del glutamato; así mismo la acción del alcohol sobre el sistema dopaminérgico mesolímbico interviene en el refuerzo positivo (5,29).

Se ha evidenciado que el posponer el inicio de consumo de alcohol en la adolescencia disminuye el riesgo de dependencia del alcohol en edad adulta hasta un 10% , dado que el alcohol altera la integridad de la sustancia blanca y el desarrollo del cerebro(4). Se ha evidenciado que en la adolescencia tardía, continúa la maduración del desarrollo y conectividad cerebral ya que la la

maduración del cerebro se da en sentido postero-anterior asociado a las funciones ejecutivas de orden superior como la memoria de trabajo verbal, no verbal y espacial, así como con la atención y las funciones ejecutivas, por lo que el consumo a temprana edad conlleva a una mayor alteración de las funciones del orden superior previamente mencionadas (32).

A nivel mundial más del 2% de la población es dependiente del alcohol, el 3,4% en América y el 4% en Europa (4,12).

Definiciones

a) Dependencia al alcohol: De acuerdo con el manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, se define la dependencia de alcohol como un patrón desadaptativo de consumo de alcohol que conlleva un deterioro o malestar clínicamente significativo, que cumpla dos o más de los siguientes criterios por al menos 12 meses:

- Consumo frecuente de alcohol en cantidades superiores o durante un tiempo más prolongado del previsto.
- Deseo persistente o esfuerzos frustrados de controlar o abandonar el consumo de alcohol.
- Inversión de tiempo para conseguir alcohol, consumirlo o recuperarse de sus efectos.
- Ansiedad o necesidad de consumir alcohol.
- Recurrente consumo de alcohol, el cual conlleva a incumplir compromisos en el trabajo, hogar u escuela.
- Consumo persistente de alcohol a inconvenientes sociales o interpersonales persistentes o recurrentes dados por los efectos del alcohol.
- Disminución o abandono de actividades que solía realizar previo al consumo.

- Consumo persistente de alcohol pese a saber que padece de una entidad médica o psicológica producto del consumo excesivo de alcohol.
 - Tolerancia: definida como la necesidad de aumentar progresivamente el volumen de alcohol y/o drogas para conseguir el mismo efecto; se continúa ingiriendo la sustancia a pesar de tener conciencia de los problemas psicológicos o físicos persistentes, causados por el consumo (11).
 - Abstinencia: se caracteriza por la aparición de síntomas, alrededor de 12 horas tras suspender el consumo de alcohol, entre ellos están: cefalea, ansiedad, náuseas, diaforesis, taquicardia, ansiedad. El cual si no se ha presentado los síntomas previamente descritos durante un mínimo de 3 meses sin llegar a 12 meses se considera en etapa inicial y continuado cuando no se presenta ningún síntoma de abstinencia por un periodo superior o igual a 12 meses (12).
- b)** El consumo de riesgo: se define como un patrón de consumo el cual incrementa el riesgo para desarrollar patologías orgánicas; definido por la OMS como la ingesta habitual de 20 a 40 g diarios de alcohol en mujeres y de 40 a 60g diarios en varones (28).
- c)** El consumo perjudicial es aquel que conlleva consecuencias para la salud física y mental. La OMS lo define la media de consumo de más de 40g de alcohol al día en mujeres y de más de 60 g al día en hombres.
- d)** El consumo excesivo episódico también llamado circunstancial se describe como el consumo, por parte de un adulto, de por lo menos 60 g de alcohol en una sola oportunidad(28).

Historia del etanol

La historia del alcohol se remonta desde la época colonial teniendo varios usos entre ellos anestésicos y sanatorios y en muchos encuentros bélicos para otorgar a los contendientes el denominado "humor de guerra"(33); aproximadamente desde el siglo X en la cultura árabe se describen procesos de

destilación del alcohol(34), hacia el siglo XVI en la cultura griega y romana quienes fueron los primeros que empezaron a usar métodos para elaborar el vino y lo usaban en rituales tanto culturales como religiosos (35); el secreto de cada productor era el sistema de destilación y/o fermentación, que le permitía lograr en su producto el sabor deseado para la bebida, adicionalmente se le añadían algunas hierbas aromáticas para darle el olor y sabor deseado. A continuación, se documentan los eventos más relevantes a lo largo de la historia del alcohol etílico y la base usada en la obtención del mismo (34).

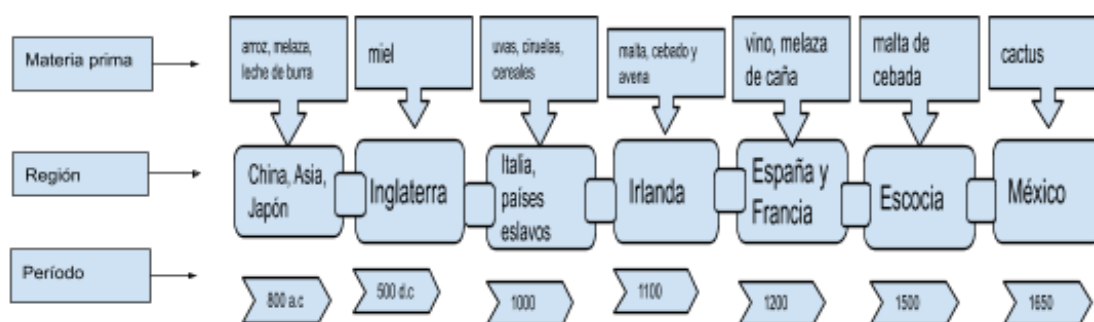


Tabla 1 Breve historia de las materias primas en la obtención del alcohol a lo largo de la historia.

La anterior línea cronológica nos permite ver cómo el sustrato principal en la obtención del alcohol ha sido a partir de elementos naturales, beneficiosos para nuestra salud, sin embargo, dado el importante proceso de industrialización que sufrió se ha visto expuesto a otros elementos no tan naturales que son los principales determinantes en los efectos nocivos de éste en la salud.(36,37)

Factores de riesgo

La dependencia de alcohol es un problema de salud pública que conlleva a múltiples manifestaciones a nivel biológico, social y psicológico, como cambios comportamentales, que varían desde la inhibición hasta la somnolencia. En los adolescentes la capacidad cognitiva se refleja en déficit de atención e hiperactividad en el ámbito académico; adicionalmente se presentarán trastornos psiquiátricos asociados al consumo crónico como trastornos de conducta, depresivos o de ansiedad (38).

En este proceso influyen factores ambientales, por ejemplo, el consumo de alcohol entre pares o en espacios de socialización con familiares, la publicidad que le hacen a las distintas bebidas alcohólicas, haciéndolas ver más atractivas. Dentro de los factores metabólicos están los dados por enzimas alcohol deshidrogenasa y aldehído deshidrogenasa, sus isoformas genéticamente alteradas son las que marcarán la diferencia entre población dependiente y no dependiente al alcohol (39-41). Entre los factores genéticos y metabólicos encontramos variantes que codifican para las enzimas hepáticas ADH2, ADH3, ALDH2 estas variantes confieren mayor actividad enzimática en la eliminación del etanol (42). El gen *Kcnj9* ubicado en el cromosoma 1q23.2, codifica una proteína llamada GIRK3, que forma una subunidad de una familia de canales iónicos activados por proteínas G para activar al receptor GABA suprimiendo los síntomas de abstinencia en individuos con historial del alcoholismo (14).

Se ha evidenciado que en gemelos monocigóticos la probabilidad para desarrollar dependencia con los factores de riesgo predispuestos corresponde aproximadamente entre el 50 y 60% (10). Una de las etapas críticas, es durante el embarazo, ya que gracias a las características bioquímicas del alcohol, permite la permeabilidad a las membranas celulares permitiendo el paso a la barrera placentaria,

favoreciendo no solo la predisposición a sustancias psicoactivas sino aumenta la probabilidad del desarrollo de trastornos mentales al igual que el consumo de alcohol en población adolescente(4).

Eliminación del etanol

El metabolismo del etanol se lleva a cabo por tres mecanismos: el 0.1% se lleva a cabo con la participación de la catalasa, el 10% oxidación del etanol a través del sistema microsómico y por último ocurre por medio de las enzimas alcohol deshidrogenasas (ADH). El metabolismo de alcohol se da a nivel gástrico y hepático; en la luz gástrica se absorbe parcialmente y metaboliza, por efecto del complejo de enzimas ADH. Alrededor del 75% del etanol es metabolizado a nivel intestinal (duodeno) y el restante a nivel gástrico (43,44). Es importante tener en cuenta que el vaciamiento gástrico depende de ciertas condiciones, tales como: el PH de la bebida ingerida, el aporte calórico, volumen y concentración del alcohol, así como condiciones exógenas como ingesta simultánea de determinados medicamentos, alimentos grasos y actividad física (43,45).

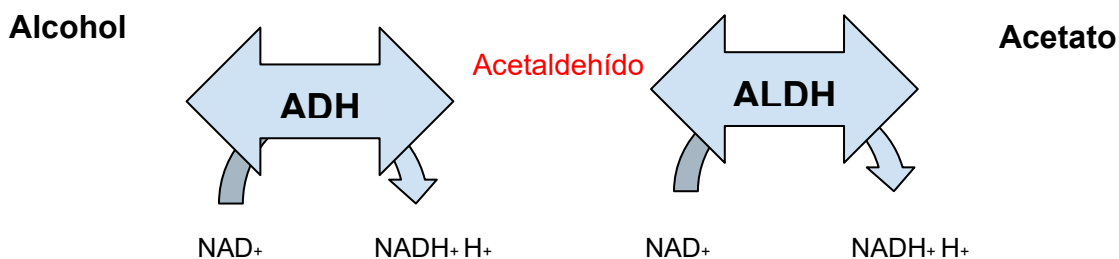


Figura 2. Metabolismo del alcohol

El metabolismo del etanol se realiza a nivel hepático y en menor proporción a nivel de mucosa gástrica, principalmente por dos enzimas la ALDH y la ADH, ambas se expresan a nivel hepático (42). La enzima alcohol deshidrogenasa (ADH) tipo I y IV se expresan a nivel de la mucosa gástrica, el tipo IV se expresa en las células superficiales y en el cuello gástrico. Allí una parte del alcohol se metaboliza y otra se absorbe, la duración de este proceso está estimada en un promedio de 1.7 minutos, sin embargo, van a influir factores como la dosis de alcohol que se consuma, ya que al ser elevada así mismo se elevará el tiempo de absorción (46); sin embargo el proceso donde aumenta el

vaciamiento gástrico aumenta el metabolismo ya que está más tiempo expuesto a la acción enzimática. Por otro lado, la presencia de lesiones en la mucosa gástrica produce disminución del metabolismo del alcohol por la pérdida de células y a su vez reducción en la cantidad enzimática. La enzima tipo IV también se encuentra en SNC y al igual que otras enzimas de la misma familia favorecen el metabolismo de algunos neurotransmisores dependientes de dopamina, por lo cual el consumo de grandes cantidades de etanol inhibe el metabolismo del otro sustrato, lo que genera a una alteración en el sistema dopaminérgico (45). El incremento de la actividad ADH tipo VII se ha asociado a una tasa más rápida de conversión de etanol a acetaldehído reduciendo así el tiempo de intoxicación por etanol y exacerbando el cuadro malestar secundario a la acumulación de acetaldehído (43,47).

De igual manera, los polimorfismos de la enzima ADH puede generar diferencias en niveles de etanol en sangre, es decir, la menor expresión de esta enzima en mujeres produce mayores concentraciones de etanol que en hombres, así se haya consumido la misma cantidad de alcohol.

Cabe resaltar, que la distribución del etanol va a distar dependiendo del sexo, es así como, el volumen de distribución varía conforme a la cantidad de grasa, siendo de 0-7 L/kg en hombres y 0.6 L/kg en mujeres, haciendo que a menor peso corporal sean más altos los niveles de etanol en sangre. Finalmente, la eliminación del etanol, se produce por metabolismo, con un porcentaje bajo que se elimina sin ninguna transformación, a través de incorporación a la orina o sudor, no obstante, hay alta variabilidad en velocidades y tasas de eliminación de etanol, por ejemplo, la capacidad metabólica de consumidores habituales de alcoholes puede ser mayor que de personas que tengan un menor consumo, también se ha visto que en la población femenina, el consumo de anticonceptivos orales reduce la eliminación del etanol hasta en un 20%. De esta manera, podemos observar que existen tantos factores intrínsecos como adquiridos que pueden determinar la posibilidad de crear o no dependencia al alcohol(46).

Marcadores biológicos del alcoholismo

Son varios las características que nos ayudan a identificar la dependencia del alcohol, algunos hallazgos físicos como la distribución ginecoide, hipertrofia paratiroidea, alteraciones hepáticas, metabólicas, al igual que hallazgos en los paraclínicos nos llevan a pensar en altos niveles de consumo del alcohol (48). A nivel clínico el aumento de transaminasas, bilirrubinas, niveles de ácido úrico, triglicéridos, anemias megaloblásticas nos permiten sospechar del consumo de alcohol mayor a un año; sin embargo, estos hallazgos en los paraclínicos se pueden presentar en otras patologías, por lo que, el presentarlas no son manifestación patognomónica (características o hallazgos que definen determinada enfermedad.) del alcoholismo. Desde los años de 1992 se ha usado como indicador de alcoholismo la transferrina ya que esta se encuentra elevada en el 80% de los alcohólicos y su vida media oscila alrededor de los 14 días (49); no obstante, debido a la baja sensibilidad que presenta este marcador en suero, lo convierte en un candidato poco confiable para diagnóstico (50).

Debido a su alta incidencia es importante hacer un tamizaje para determinar el patrón de consumo de alcohol y para ello la Organización Mundial de la Salud creó dos cuestionarios el AUDIT (The Alcohol Use Disorders Identification Test por sus siglas en inglés) y el ASSIST (The Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test por sus siglas en inglés) que tiene como objetivo identificar personas con consumo de sustancias para poder realizar un intervención y de esta manera evitar las consecuencias ya que la ingesta excesiva de alcohol está asociado a diferentes patologías, trastornos psiquiátricos y psicosociales(51-53). Otros métodos de screening eficaces que ayuda a discriminar entre personas dependientes o no al alcohol son CAGE, que corresponden a 4 preguntas realizadas en el cuestionario en inglés, (cut down, annoyed, guilty, eye-opener), Prueba de detección de alcoholismo de Michigan (MAST), Rapid Alcohol Problem Screen 4 (RAPS4). La evidencia ha mostrado que la sensibilidad de la prueba CAGE fue del 72-91% y una especificidad que varía entre el 77-96%-; por su parte el AUDIT se encontró una sensibilidad del 38 al 94%, y la especificidad del

66 al 90%. De acuerdo a lo anterior, el cuestionario que tiene mejor sensibilidad y especificidad es la prueba CAGE; sin embargo en caso de no tenerla se recomienda el uso de cualquiera de las herramientas mencionadas; sin embargo no hay ningún estudio en donde se haya realizado el tamizaje para dependencia de alcohol en la población americana (54,55).

Fisiopatología de la dependencia de alcohol

El alcohol modifica el funcionamiento de determinados sistemas de neurotransmisión y circuitos cerebrales, generando cambios cognitivos, emocionales, motivacionales y conductuales(56). El alcohol produce una inhibición del ácido gamma-aminobutírico y una disminución de la actividad excitatoria del glutamato, la noradrenalina y de los canales de calcio activados por voltaje produciendo una depresión del SNC(34). Los fenómenos que favorecen al desarrollo de dependencia son aquellos relacionados directamente con el sistema de recompensa (refuerzo positivo)(49). El alcohol activa el circuito de recompensa cerebral, utilizando los mismos mecanismos fisiológicos que los reforzadores naturales tales como agua, comida y la conducta sexual. Los efectos reforzadores, se deben a la liberación de dopamina en el núcleo accumbens, se proyectan hacia estructuras límbicas y de la corteza frontal generando estímulos reforzadores primarios desarrollan tolerancia y dependencia. La activación de los receptores D2 en el córtex prefrontal tiene un papel modulador de la actividad neuronal generando un deterioro del autocontrol y una inhibición de respuestas condicionadas de búsqueda y consumo de sustancias (57).

El sistema de la amígdala ampliada puede regular tanto los efectos reforzadores agudos de las sustancias psicoactivas, como las neuro adaptaciones al consumo crónico. Es por esto, que además del sistema dopaminérgico, en los efectos reforzadores se encuentra implicada la activación de otros neurotransmisores y neuromoduladores como el GABA, que al interactuar con su receptor GABA_A, potencian el efecto inhibitorio del mismo en el SNC, generando alteración de la corteza prefrontal.

De igual forma, el papel del sistema opioide no está bien definido, se ha visto que el etanol aumenta niveles de endorfinas en el núcleo accumbens, sugiriendo que la mitigación de las propiedades reforzantes por parte de antagonistas opioides está mediada por la inhibición de acciones endógenas de las endorfinas. Es así como, vemos que la dependencia al alcohol se basa en la interacción de múltiples sistemas a nivel del SNC que al estar permanentemente expuesto a altas concentraciones de etanol, genera modificaciones conocidas como neuroadaptaciones, descritas más adelante (58)

Aspectos genéticos, epigenéticos y neuroadaptativos (con mayor prevalencia) identificados a nivel global.

- I. La epigenética cumple un papel fundamental en el alcoholismo; el proceso epigenético más estable es la unión de un grupo metilo a las citosinas en el ADN, modificaciones de las histonas, lo que conlleva a alteraciones en el empaquetamiento del DNA y al consiguiente silenciamiento génico.(5) Los ARN que no codifican proteínas, como los microARN, se han asociado con el desarrollo de la dependencia del alcohol, ya que podrían funcionar como intermediarios epigenéticos permitiendo la afección de mecanismos de desarrollo complejos y divergentes, lo que se agrega al efecto de la metilación del ADN, la acetilación de histonas y otras modificaciones epigenéticas que inhiben la expresión génica(59)
- II. Factores genéticos: las variantes genéticas identificadas ALDH2 , ADH1B, GABRA2, OPRM1, ANKK1, CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4 hasta la fecha no explican completamente la compleja susceptibilidad genética al alcoholismo (10,59).

Los seres humanos tienen siete ADH que pueden llevar a cabo el primer paso en el metabolismo del alcohol, codificadas por los genes del cromosoma 4. Estas poseen propiedades cinéticas en el metabolismo de alcohol, afectando procesos como el efecto de

primer paso y la oxidación del etanol, sin embargo, de la enzima ADH6 no se han documentado funciones fisiológicas partícipes en dicho metabolismo (52).

Los seres humanos tienen 18 genes que codifican para los miembros de la familia de enzimas ALDH. Las enzimas aldehído deshidrogenasas más importantes son ALDH1A1, ALDH1B1 y ALDH2 cuya función es el metabolismo del alcohol. La enzima ALDH1A1 se encuentra en el citosol; la enzima ALDH1B1 y ALDH2 se sintetizan en el núcleo, pero sus funciones se llevan a cabo a nivel mitocondrial. La ALDH2 es la de mayor relevancia puesto que es la que se encarga de la mayor parte del proceso de oxidación de acetaldehído y generar el efecto de enrojecimiento facial (10) (52).

El Gen *knj9*, ubicado en el cromosoma humano 1q23.2 codifica una proteína llamada GIRK3, expresada ampliamente en el cerebro, puede influir en la abstinencia gracias a su rol en la señalización del receptor GABA_B (14)

Neuroadaptaciones

Se han documentado tres grandes circuitos relacionados con varias vías cerebrales que están relacionada con el mecanismo de recompensa ellas son: dopaminérgica, gabaminérgica y serotoninérgica.

La serotonina es un neurotransmisor que media respuestas excitadoras rápidas a través de canales activados por un ligando sobre receptores 5-HT₃, éstos pertenecen a la superfamilia de acetilcolina nicotínica subtipo A de Ácido γ -aminobutírico (GABA A) y receptores de glicina. Este canal activado conduce Na y K, respectivamente, lo que conlleva a una rápida despolarización, luego rápida

desensibilización y finalmente la liberación del neurotransmisor almacenado, importante en el consumo del alcohol, puesto que sus receptores están ubicados en varias vías cerebrales (60) .

Otras de las vías cerebrales involucradas es la dopaminérgica, la cual ha sido estudiada como vía común en dependencia a otras drogas. En estudios realizados que se remontan a los años 50 se ha documentado que las drogas de abuso como el alcohol estimulan la función dopaminérgica para producir efectos reforzantes, por lo que se estipula la “hipótesis dopaminérgica de la adicción” en 1987, respaldada luego por estudios electrofisiológicos. Esta a su vez se encuentra compuesta por otras vías que son: nigroestriatal, regulando actividad motora y la mesolímbica cortical, la cual es el principal sistema de recompensa común a todas las drogas de abuso (61).

Como otra de las vías implicadas se tiene al ácido γ -aminobutírico, el cual se conoce como el neurotransmisor inhibitorio del SNC. El etanol favorece la función del GABA a nivel cerebral, potenciando sus efectos inhibitorios, por lo que se sitúa entre las sustancias depresoras del sistema nervioso central dentro de las sustancias psicoactivas, este genera efectos de sedación, relajación y somnolencia(5).

Cabe resaltar que solo a dosis grandes >250 mg/dl el alcohol actúa sobre el canal haciendo que las intoxicaciones por el mismo sean potencialmente mortales, la potenciación GABA por etanol no se observa en todas las regiones del cerebro, esto debido a la distribución de sus subunidades, cada monómero proteico procede de una de 5 familias unidades con varios subtipos; se estima que están comprometidos en la codificación de subunidades alrededor de 16 genes, cabe resaltar que la homología en la misma familia es alrededor del 60 al 80%, sin embargo se han identificado 20 tipos diferentes en el SNC. Explicando de esta manera la razón por la que el etanol potencia la acción inhibitoria de sus efectores positivos y en otros no (4).

Con base en lo anterior, podemos ver cómo la dependencia al alcohol es un proceso complejo que conlleva a múltiples modificaciones funcionales como lo es la elevación aguda y las alteraciones que se vuelven crónicas, un ejemplo de esto es, la liberación de la dopamina en el núcleo accumbens del sistema dopaminérgico mesolímbico lo que le confiere el carácter reforzador de esta sustancia (5).

METODOLOGÍA

Tipo de Estudio

Es un estudio descriptivo del tipo revisión narrativa.

Pregunta clínica: ¿Cuáles son los aspectos genéticos que conllevan a la dependencia de alcoholismo en la población de América?

Términos MESH y DECS

Para la búsqueda de artículos se utilizaron los términos Mesh expuestos en la Tabla 2 y los términos Decs expuestos en la Tabla 1.

Tabla 1.

Términos DECS
<ul style="list-style-type: none">- Genómica- Dependencia al alcohol

- Farmacogenómica
- Epigenética
- Genes

Tabla 2.

Términos Mesh
<ul style="list-style-type: none">- Genetic aspects- Genes- Single nucleotide polymorphism- Alcoholism- Alcohol dependence- Neuroadaptations- Humans- Twins- Mastery

Parámetros de Búsqueda

- **Lilacs:** filtros: texto completo, idioma: español e inglés. Año desde 2009 hasta 2019. Tipo de estudio: revisión sistemática, guía de práctica clínica, estudio de cohorte, evaluación

económica en salud, especie: humanos, País: América del norte, América del sur, Colombia, México, Brasil, Caribe inglés.

- **Pubmed:** filtros: texto completo, fecha de publicación, de 200-2019, especie: humanos
- **EMBASE:** idioma: inglés, español, especie: humanos, año de publicación: 2009-2019

Adicionalmente, una vez se aplicaban los filtros previos mencionados, se realizó exclusión de artículos por no pertinencia del título, abstract, consumo concomitante de otras sustancias psicoactivas como marihuana, cocaína, nicotina y otras sustancias de abuso.

Criterios de Inclusión

- Población de América.
- Pacientes que cumplan con los criterios de dependencia según DSM- V.
- Pacientes adultos entre los 18-65 años dado que en este grupo de edad se produce el mayor consumo de alcohol.

Criterios de exclusión

- Pacientes que cursen con enfermedades concomitantes como trastornos psiquiátricos y/o afectivos de base.

Algoritmos de búsqueda

Para lo cual tendremos en cuenta los siguientes algoritmos:

1. (((((neuroadaptations) AND alcoholism)) AND (((Genetic aspects) AND alcohol dependence) AND genes))).
2. Alcoholism AND genetic AND alcohol AND dependence AND genes AND America
3. Dependencia de alcohol OR factores genéticos OR América OR genes And alcoholismo.
4. Polimorfismo de nucleótido simple OR epigenética OR dependencia de alcohol OR genes.
5. (((((((Single nucleotide polymorphism) AND genetic) AND Genetic aspects) AND alcohol dependence) AND genes) AND humans)) NOT psychiatric disorders.

Bases de Datos

a. Pubmed

b. EMBASE

c. LILACS

Estrategias de búsqueda en base de datos:

Pubmed:

Se aplicó el algoritmo número 1, obteniendo inicialmente 10 resultados, a los cuales se les aplicaron los parámetros de búsqueda mencionados previamente, obteniendo posteriormente 4 resultados.

- Número de citas identificadas en la búsqueda No. 1 aplicando el algoritmo número 1 en Pubmed: 4
- Número de estudios escogidos: 2
- Orden en que aparecen en la búsqueda: 1, 2.

Se aplicó el algoritmo número 2, obteniendo inicialmente 66 resultados, a los cuales se les aplicaron los parámetros de búsqueda mencionados previamente, obteniendo posteriormente 34 resultados.

- Número de citas identificadas en la búsqueda No. 2 aplicando el algoritmo número 2 en Pubmed: 34
- Número de estudios escogidos: 9
- Orden en que aparecen en la búsqueda: 2, 3, 9, 13, 19, 20, 22, 25, 34 .

Se aplicó el algoritmo número 5, obteniendo inicialmente 46 resultados, a los cuales se les aplicaron los parámetros de búsqueda mencionados previamente, obteniendo posteriormente 25 resultados.

- Número de citas identificadas en la búsqueda No. 3 aplicando el algoritmo número 5 en Pubmed: 25
- Número de estudios escogidos: ninguno, dado que no cumplían con los criterios de exclusión mencionados previamente.
- Orden en que aparecen en la búsqueda: no aplica.

Embase

Se aplicó el algoritmo número 2, obteniendo inicialmente 9 resultados, a los cuales se les aplicaron los parámetros de búsqueda mencionados previamente, obteniendo posteriormente 6 resultados.

- Número de citas identificadas en la búsqueda No. 1 aplicando el algoritmo número 2 en Pubmed: 6
- Número de estudios escogidos: Ninguno, dado que no cumplían con los criterios de exclusión mencionados previamente.

- Orden en que aparecen en la búsqueda: no aplica

Se aplicó el algoritmo número 4, obteniendo inicialmente 54 resultados, a los cuales se les aplicaron los parámetros de búsqueda mencionados previamente, obteniendo posteriormente 9 resultados.

- Número de citas identificadas en la búsqueda No. 2 aplicando el algoritmo número 3 en Pubmed: 9
- Número de estudios escogidos: 1
- Orden en que aparecen en la búsqueda: 6

Se aplicó el algoritmo número 5, obteniendo inicialmente 9 resultados, a los cuales se les aplicaron los parámetros de búsqueda mencionados previamente, obteniendo posteriormente 6 resultados.

- Número de citas identificadas en la búsqueda No. 2 aplicando el algoritmo número 2 en Pubmed: 6
- Número de estudios escogidos: ninguno dado que no cumplían con los criterios de exclusión mencionados previamente.
- Orden en que aparecen en la búsqueda: no aplica

Lilacs

Se aplicó el algoritmo número 3, obteniendo inicialmente 224 resultados, a los cuales se les aplicaron los parámetros de búsqueda mencionados previamente, obteniendo posteriormente 95 resultados.

- Número de citas identificadas en la búsqueda No. 1 aplicando el algoritmo número 3 en Lilacs: 95
- Número de estudios escogidos: 4

- Orden en que aparecen en la búsqueda: **1, 17, 68, 88**

Se aplicó nuevamente el algoritmo número 3, obteniendo inicialmente **2520** resultados, a los cuales se les aplicaron los parámetros de búsqueda mencionados previamente, obteniendo posteriormente 48 resultados.

- Número de citas identificadas en la búsqueda No. 2 aplicando el algoritmo número 3 en Lilacs:
48
- Número de estudios escogidos: 15
- Orden en que aparecen en la búsqueda: 3, 5, 9, 11, 13, 14, 20, 21, 22, 24, 29, 30, 39, 43, 44.

Diagrama de flujo representativo del proceso de selección de artículos

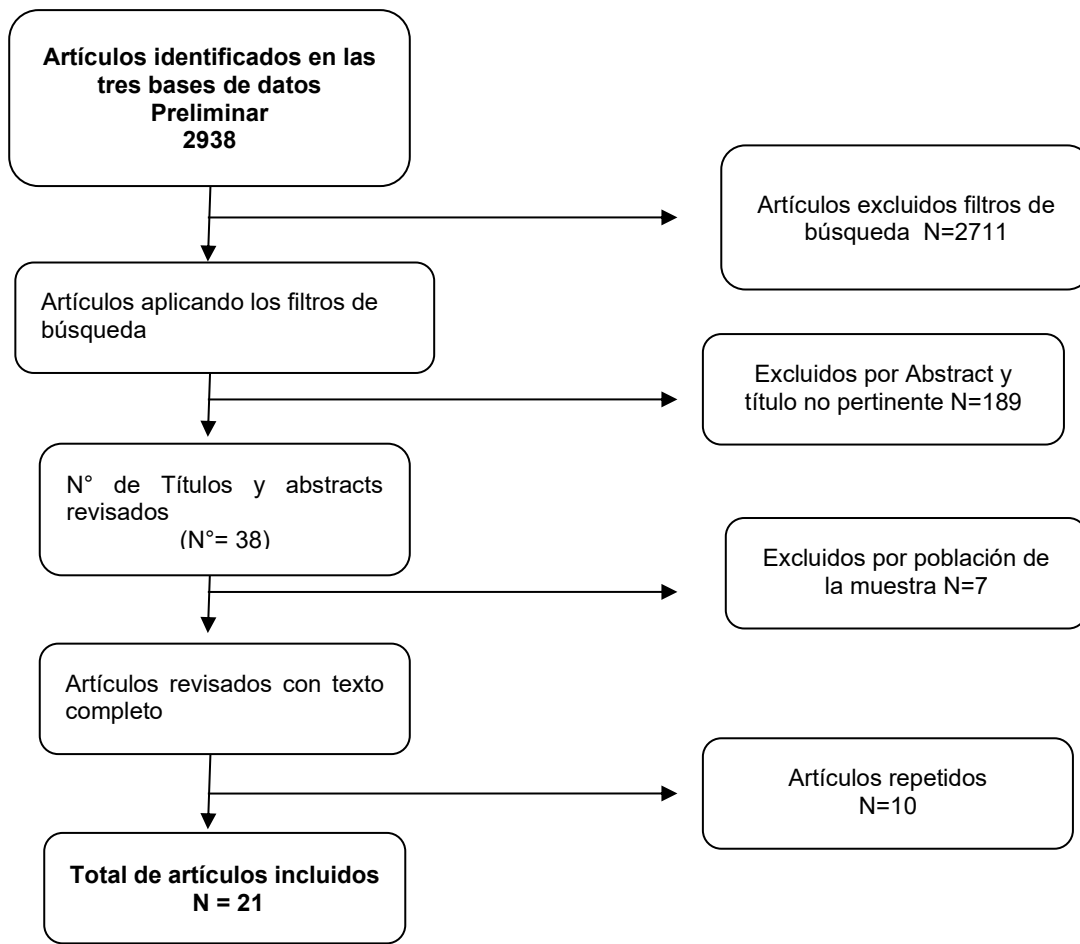


Fig. 3 Diagrama de flujo representativo del proceso de selección y exclusión de artículos

Descripción general parámetros de evaluación de artículos (escalas de calidad).

Para los artículos previamente escogidos en las bases de datos Pubmed y Embase a través de las estrategias de búsqueda se utilizará la plantilla de lectura de **SIGN** (Scottish Intercollegiate Guidelines Network), ver anexos, basada en la herramienta de **AMSTAR** (Assessing the Methodological Quality of Systematic Review) para meta análisis y revisión sistemática y para reporte de casos, a través de la cual se evalúan los artículos desde el nombre, se menciona al autor, el año de publicación y otras variables de identificación de éste tales como limitaciones, intereses en caso de presentarse, resultados.

Resultados:

Se han evidenciado que los genes que codifican las isoenzimas que a su vez son las enzimas implicados en el metabolismo del alcohol son principalmente, los genes de la alcohol deshidrogenasa (ADH1A , ADH1B , ADH1C , ADH4 , ADH5 , ADH6 y ADH7) y los genes de la aldehído deshidrogenasa son ALDH1 y ALDH2 (62). Así mismo se evidenció que los genes CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4 los cuales se involucran en la unión del alcohol con los receptores nicotínicos de la acetilcolina están involucrados en la dependencia del alcohol(63)

De acuerdo a los estudios encontrados mediante la búsqueda, se logró identificar numerosos polimorfismos involucrados tanto en el consumo como en la dependencia al alcohol, entre estos la presencia de 8 polimorfismos del gen CHRNA5, CHRNA6, CHRNA3 baja actividad de 5-HTTLPR junto con el alelo HTR3B Ser129 se ha asociado a la dependencia al alcohol(60). Se evidenciaron alelos presentes en el CYP2E1, el cual se encuentra presente en el metabolismo oxidativo del etanol. El alelo C2 del gen CYP2E1 está asociado con una actividad de transcripción 100 veces mayor, una mayor concentración de proteínas y un aumento de la actividad enzimática, por ende, los individuos portadores de este, poseen una mayor velocidad de oxidación del alcohol, metabolizando etanol a acetaldehído a una tasa más alta generado por alta actividad transcripcional de CYP2E1, lo que hace que dicho alelo se comporte como un factor protector dado que, para desarrollar dependencia el individuo requerirá mayor cantidad de etanol(15).

Se identificaron múltiples genes y variaciones de estos mismos asociados al consumo de alcohol, dentro de los que se encuentran ANP, AVP, GDAP1, GRIN2B, HERP, MAOA, OPRM1, Orexin A, POMC, SLC6A3, SLC6A4 y SNCA. No obstante, de estos sólo se observó asociación significativa

con trastornos por consumo de alcohol, los genes cuyas zonas promotoras estaban hipermetiladas, estos son ANP, HERP, OPRM1 y SNCA. De igual forma, se identificaron 3 genes más (AVP, DNMT3B y HTR3A) que cumplían con la misma condición de que sus zonas hipermetiladas se veían expresadas en pacientes dependientes al alcohol (59).

Por otra parte, la baja actividad del polimorfismo 5-HTTLPR asociado al alelo HTR3B Ser 129 mostraron relación positiva con la dependencia del alcohol puesto que quienes tenían menor actividad del gen y polimorfismo previamente mencionado tenían más de 2,5 veces más probabilidad de ser diagnosticados con dependencia del alcohol (64). A su vez, se evidenció que el polimorfismo NALCN y OR51L1 tiene una alta asociación a la incapacidad para reducir el consumo de alcohol en los pacientes con dependencia, quienes cumplían con los criterios planteados por el DSM V para esta entidad (65). Así mismo, se genotipificaron 3 polimorfismos funcionales implicados en el patrón de riesgo para dependencia al alcohol, rs3841324, rs578776 y rs1979906 que codifican para los genes CHRNA5, CHRNA3 y CHRNB4 respectivamente(63).

Es importante tener en cuenta que, la prevalencia de factores genéticos en la población de América latina es baja en comparación con otros grupos poblacionales como asiáticos y europeos. En América, la distribución alélica de DRD2 muestra una prevalencia más alta del alelo A1 entre los amerindios Pima (83%) y los mayas (71%) de México, la expresión de éste gen actúa como factor protector puesto que se requiere de mayores cantidades de etanol para generar dependencia al mismo(62). El alelo C2 para el gen CYP2E1 tiene una frecuencia de aproximadamente el 2% en los Estados Unidos(15). En Chile y México, la frecuencia es de 16% entre la población mestiza(66). Curiosamente, entre los amerindios del oeste de México, tales como la gente “huicholes”, este polimorfismo genético evidenció una prevalencia del 50%- 51.5% (67,(64); por otra parte los alelos ADH1B*2 Y ALDH2*2 estaban ausentes en este grupo racial(64).

En Colombia, se tuvo en cuenta la enzima deshidrogenasa, la cual es fundamental en el metabolismo del alcohol, encontrando así que los hombres con alelo A2 de ADH2 y las mujeres con el alelo c1 de CYP2E1 presentaban elevada frecuencia en individuos alcohólicos comparado con los controles(15).

En contraste, en Brazil se evaluó la frecuencia con la que se presentaba polimorfismos en CYP2E1, encontrándose 17 variables en la región promotora de este y de estos solo rs3813867 y rs2031920 tenían frecuencias más elevadas tanto en alcohólicos (96% 96% 96%) como en el grupo control (95.8% 94.9% 94.9%) y presentaron utilidad funcional descritas en toda la población estudiada, dado que estas pueden actuar en la actividad de la ADH y por ende causar que el hígado esté expuesto a mayores niveles de acetaldehído y de radicales libres, sin embargo, los mecanismos exactos mediante los cuales los polimorfismos regulan el metabolismo del alcohol en el cuerpo humano necesitan de más estudios(68).

Se localizó en el receptor NURR1, implicado en la vía de recompensa de la dopamina, fundamental en el consumo de alcohol y otras drogas de abuso, la presencia de los polimorfismos -2922 (C) 2-3 y -1198 (C / G), influyentes en la dependencia al alcohol en población mexicoamericana principalmente(61,62).

Dado que la dependencia al alcohol coexiste con el tabaquismo por compartir fundamentales mecanismos de acción en las vías de recompensa cerebral, genotipificaron 18 polimorfismos en el que se logró demostrar que a pesar de estar presentes, la asociación de estos polimorfismos con la dependencia al alcohol es individualizada del tabaquismo (60,63) .

Además de la expresión génica y modificaciones epigenéticas que pueda sufrir el individuo, la exposición a factores ambientales como el consumo crónico de alcohol y de drogas de abuso influyen

en la dependencia o tolerancia al alcohol mediante la formación de neuroadaptaciones: gabaérgica, dopaminérgica y serotoninérgica, que son las principalmente descritas ().

Es por eso que, los efectos del etanol en los receptores serotoninérgicos 5-HT₃ heteromérico se asocian a los circuitos de recompensa ya que interviene en la transmisión rápida excitadora de 5HT, el cual modula la liberación de dopamina en el circuito de recompensa. Así mismo se evidenció que los haplotipos HTR3B y HTR3A y SNP mostraron que solo el polimorfismo xHTR3BEI de Tyr129Ser influyó en la dependencia del alcohol(64). Igualmente, se estudiaron polimorfismos del GABA (uno de los 3 circuitos neuroadaptativos importante en la dependencia al alcohol) encontrándose que no había correlación significativa de estos con el consumo de alcohol. Por su parte el glutamato, al individuo exponerse crónicamente al alcohol, este expone más receptores, dentro de los que se encuentran GluN2A, GluA1 y GluA, poniendo de manifiesto un estado hiperglutamatérgico(69).

Discusión

El consumo excesivo de sustancias como el alcohol, es un fenómeno que se ha venido acrecentando en los últimos años, convirtiéndose en una problemática de salud pública (65), tal ha sido su magnitud que ha conllevado al estudio de la dependencia y los factores influyentes en la presentación de esta entidad. Si bien es cierto que se han realizado varios estudios acerca de esta problemática, se continúa teniendo limitantes debido a que la gran mayoría son realizados en poblaciones de ratones, dada su similitud en cuanto a la respuesta neuronal con los humanos por lo que los resultados se extrapolan a población humana (66).

Otra de las limitantes que se presentó, fue la poca evidencia en América, dado que no se han llevado a cabo estudios suficientes con base en nuestra población, y los que se han documentado, el tamaño de la muestra no es lo suficientemente grandes para evidenciar una asociación estadísticamente

significativa entre los genes y la dependencia de alcohol. Aunque, de forma exhaustiva se ha descrito la presencia de factores cruciales para la expresión de la dependencia al alcohol, dentro de los cuales podemos enmarcar aspectos genéticos y de tipo neuro-adaptaciones (67).

Ahora bien, teniendo en cuenta, que el metabolismo del alcohol se lleva a cabo a nivel hepático en un 90%, a través de las enzimas alcohol deshidrogenasa y aldehído deshidrogenasa(65), debemos resaltar que en el cromosoma 4q21-24 se encuentran los genes que codifican para la alcohol deshidrogenasa y sus respectivas isoenzimas ADH7 , ADH1C , ADH1B , ADH1A , ADH6 , ADH4 y ADH5; así mismo, el gen CYP2E1 ubicado en el cromosoma 10q26.3, se expresa en tejido hepático y extrahepático, se expresa durante el consumo del alcohol lo cual contribuye a la metabolización del alcohol en acetal aldehído, favoreciendo la síntesis de radicales libres los cuales generan lesión hepática, se han identificado la asociación de genes CHRNA5, CHRNA6, CHRNB3 a la dependencia como baja actividad de 5-HTTLPR, el alelo C2 del gen CYP3E1(68).

En la población brasileña se evidenció ocho variaciones exclusivas en el gen CYP2E1, de las cuales, las variantes rs2031920 y rs3813867 se asocian a mayor expresión a nivel hepático conllevando mayor síntesis de acetaldehído y por ende mayor cantidad de radicales libres; sin embargo, no se evidenció una asociación altamente significativa entre estos genes y el alcoholismo (51). Por otro lado se evidenció la presencia del polimorfismo ALDH2 en un 24% de la población estudio, la enzima ALDH es la encargada de la oxidación del acetaldehído, quienes presentan el polimorfismo de nucleótido simple presentan la sintomatología de la resaca más severa puesto que no pueden metabolizar el acetaldehído generando un acumulo a nivel sérico(65).

Si bien es cierto que la dependencia de alcohol es un entidad multifactorial, la cual se han identificado la expresión de genes para el desarrollo de la misma, es importante resaltar que factores epigenéticos como la metilación, la cual regula la expresión génica, ya sea silenciando o sobreexpresado ciertos genes, actuando así en el consumo de alcohol, donde se ve involucrado la hipermetilación de ciertos

genes (silenciamiento), que en su mayoría son genes protectores, contribuyendo a la dependencia al alcohol, por ejemplo, la hipermetilación de regiones promotoras de genes como AVP, DNMT3B, HERP, HTR3A, OPRM1 y SNCA están asociados al consumo de alcohol(45), que aunque no se presenta en toda la población, la suma de factores como la susceptibilidad genética, el consumo de alcohol y factores medioambientales contribuyen al desarrollo de dependencia al alcohol. En el estudio formas de abuso se evidenció que la hipometilación del gen GDAP1 es una herramienta que se puede usar como marcador para determinar si un paciente tiene dependencia al alcohol (69). En la dependencia de alcohol la neuroplasticidad del cerebro es de vital importancia ya que se ha identificado las cuatro grandes vías glutaminérgica, dopaminérgica, serotoninérgica y gabaérgicas con sus respectivos receptores implicados en el alcoholismo; así mismo se ha asociado los siguientes genes Jun , Fos12 , Nr4a3 y Bdnf. Se evidenció una disminución en la corteza prefrontal medial del gen Grm2 el cual codifica para el receptor metabotrópico de glutamato 2, este gen se ha visto implicado en el control al consumo de alcohol, en ratas se observó que esta expresión negativa del gen se limitó al área prefrontal medial infralímbica. En la plasticidad sináptica se ha visto un regulación negativa en la familia de genes Egr1,2 y 4 al igual que factor de crecimiento derivado del cerebro (Bdnf) en la corteza prefrontal medial infralímbica hasta el núcleo Accumbens(43). La vía serotoninérgica es la encargada de mediar las respuestas excitatorias rápidas mediando las vías cerebrales de procesamiento rápido a través de sus receptores 5-HT₃, éste receptor hace parte de la superfamilia de acetilcolina nicotínica que a su vez es subtipo A del Ácido γ -aminobutírico, implicados en la desensibilización y liberación de neurotransmisor al ser estimulado (60). En la población de Estados Unidos se evidenció baja actividad del alelo para 5-HTTLPR y HTR3B rs1176744 Ser129, los cuales hacen parte de la familia de receptores de serotonina, neurotransmisor que pertenece a uno de los grandes circuitos descritos en la dependencia al alcohol(70), esto se ve favorecidos ya que las subunidades 5-HT₃ A y 5-HT₃ B están expresadas en la amígdala, núcleo caudado e hipocampo, áreas implicadas en el alcohol(71), de igual forma, se ha puntualizado la

importancia de la vía dopaminérgica debido a que, esta se ve comprometida en la vía de recompensa de varias sustancias de abuso como lo es el alcohol, es por esto que, se estudiaron los polimorfismos localizados en dicha vía como lo son DRD2 y DRD4 respectivamente (72) fue estudiado en poblaciones de nativos mexicanos y mestizos, encontrándose que la prevalencia en dichas poblaciones eran: 67%, Huicholes 65%, en los Mestizos de Tepic del 51% y 47.4 en mestizos de Guadalajara, sin encontrarse una fuerte asociación con el consumo crónico de alcohol(73). En contraste, en un estudio realizado en población mexicoamericana donde se genotipó el polimorfismo DRD4 en 365 alcohólicos y 337 no alcohólicos, se obtuvo que aquellos que lo tuvieron en ausencia del alelo de 7 repeticiones poseían una fuerte asociación con consumo crónico de alcohol, sin embargo, se requiere un estudio funcional para corroborar esta relación (74). En este orden de ideas, se ha descrito que el consumo de alcohol potencia al neurotransmisor GABA lo que explicaría los efectos de relajación manifestados al ser este un neurotransmisor de tipo inhibitorio, no obstante, en el estudio realizado en Minnesota donde se tomó como muestra 7224 individuos en edad adulta, entre ellos gemelos monocigóticos para intentar identificar si había heredabilidad de los polimorfismos expresados en el GABA; infortunadamente el estudio tuvo varias limitaciones, quizá la más importante es el hecho que la expresión de los polimorfismos del GABA no se encontraban asociados a la dependencia al alcohol(74).

Por lo anterior, aunque la investigación nos ha llevado a comprender los diferentes mecanismos que se ven implicados en la dependencia al alcohol, faltan estudios para caracterizar la población Americana, con el fin de poder predecir la dependencia al alcohol y de esta forma poder intervenir secundariamente a la población de forma integral, mitigando el impacto social e individual.

Conclusiones

Se han identificado varios genes asociados tanto al consumo como a la dependencia de alcohol entre los que cabe resaltar los polimorfismos de los genes CHRNA5, CHRNA6, CHRNB3, y la baja

actividad de HTR3B Ser129 y 5HTTLPR. La epigenética desempeña un papel en el desarrollo de dependencia, ya que se evidenció en pacientes con estas condiciones la hipermetilación en las zonas promotoras de los genes HERP, SNCA y OPRM. En Colombia se evidenció la presencia de alelos A2 del gen ADH2 y C1 de CYP2E1 en la población con consumo de alcohol; éste último alelo también se evidenció en Brasil en donde se encontró adicionalmente 17 variables promotoras en la región de éste polimorfismo. Teniendo en cuenta que la dependencia de alcohol es una entidad multifactorial, las neuroadaptaciones permiten que se establezcan el desarrollo a la dependencia de alcohol gracias a las vías gabaérgicas, dopaminérgicas y serotoninérgicas influenciadas por los sistemas de recompensa; se evidenció la presencia del receptor NURR1 el cual está implicado en la vía de recompensa de la dopamina en la población mexicoamericana principalmente.

Sin embargo, la evidencia no es estadísticamente significativa entre la presencia de estos polimorfismos y la dependencia de alcohol. De la misma forma, se deben realizar más estudios que permitan demostrar cuáles son los genes que tienen una asociación positiva para la dependencia para realizar una intervención secundaria en la población de riesgo con el objetivo de disminuir la incidencia de dependencia de alcohol y las implicaciones biológicas, emocionales y psicosociales que conlleva su consumo.

Bibliografía

- (1) Organización Panamericana de la Salud. Informe de situación regional sobre el alcohol y la salud en las Américas. Washington, DC: OPS 2015:84.
- (2) Organización mundial de la salud. Alcohol. 2018; Available at: <http://www.who.int/es/newsroom/fact-sheets/detail/alcohol>. Accessed 27,11, 2018.
- (3) MinSalud. Encuesta Nacional de Salud Mental 2015. 2015;Tomo 1.
- (4) Waszkiewicz N, Galińska-Skok B, Nestsiarovich A, Kułak-Bejda A, Wilczyńska K, Simonienko K, et al. Neurobiological Effects of Binge Drinking Help in Its Detection and Differential Diagnosis from Alcohol Dependence. *Disease markers* 2018;2018:5623683-9.
- (5) León-Regal M, González-Otero L, León-Valdés A, de-Armas-García J, Urquiza-Hurtado A, Rodríguez-Caña G. Bases neurobiológicas de la adicción al alcohol. *Revista Finlay [revista en Internet]* 2014;41(51).
- (6) Adriana Díaz-Anzaldúa, Alejandro Díaz-Martínez, Leonila Rosa Díaz-Martínez. The complex interplay of genetics, epigenetics, and environment in the predisposition to alcohol dependence. *Salud mental* 2011 04;/34:157-166.
- (7) Edenberg HJ, Foroud T. Genetics and alcoholism. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology* 2013 Aug;10(8):487-494.
- (8) Tawa EA, Hall SD, Lohoff FW. Overview of the Genetics of Alcohol Use Disorder. *Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire)* 2016 Sep;51(5):507-514.
- (9) Wetherill L, Kapoor M, Agrawal A, Bucholz K, Koller D, Bertelsen SE, et al. Family-based association analysis of alcohol dependence criteria and severity. *Alcohol Clin Exp Res* 2014 - 2;38(2):354-366.
- (10) Gelernter J, Kranzler HR. Genetics of alcohol dependence. *Hum Genet* 2009 -7;126(1):91-99.
- (11) Prom-Wormley EC, Ebejer J, Dick DM, Bowers MS. The genetic epidemiology of substance use disorder: A review. *Drug and Alcohol Dependence* 2017 Nov 1,;180:241-259.

- (12) Asociación Americana de Psiquiatría. Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM V . American Psychiatric Association. 2014 marzo;Quinta edición:1-438.
- (13) Rey Buitrago Mauricio. Genética molecular del alcoholismo. Rev. Fac. Med. 2015 27,04,;63(3):12.
- (14) Buck J, Milner C, Denmark L, . Discovering Genes Involved in Alcohol Dependence and Other Alcohol Responses: Role of Animal Models - ProQuest. 2012; Available at: <https://search-proquest-com.ezproxy.unbosque.edu.co/docview/1429825936/fulltextPDF/4D6DE8D460FF41C3PQ/1?accountid=41311#>. Accessed Nov 24, 2018.
- (15) Mendez Claudia RM. Characterization of polymorphisms of genes ADH2, ADH3, ALDH2 and CYP2E1 and relationship to the alcoholism in a Colombian population. Colomb. Med. [Internet] 2018 Dec, 2015 [cited Sep 02];46(4):176-182.
- (16) Samochowiec A, Samochowiec J, Pełka-Wysiecka J, Kucharska-Mazur J, Grochans E, Jabłoński M, et al. The role of OPRM1 polymorphism in the etiology of alcoholism. Adv Clin Exp Med 2019 02;28(2):199-202.
- (17) Hubacek JA, Jirsa M, Bobak M, Pelclova D, Zakharov S. Aldehyde dehydrogenase 2 polymorphism affects the outcome of methanol poisoning in exposed humans. Clin Genet 2018 11;94(5):445-449.
- (18) Zhang S, Wu H, Zhou H, Liang L. Association of alcohol dehydrogenase 1C gene *1/*2 polymorphism with alcohol Dependence(AD) in Turkey: A meta-analysis. Neuroscience Letters 2018 April 3,;671:66-69.
- (19) Arredondo Alfredo, del Risco Osmany. La acción cardioprotectora del uso moderado de alcohol . Revista médica electrónica ;36(2):14.
- (20) DeSalvo KB, Olson R, Casavale KO. Dietary Guidelines for Americans. JAMA 2016 Feb 2,;315(5):457-458.
- (21) Castaldo L, Narváez A, Izzo L, Graziani G, Gaspari A, Di Minno G, et al. Red Wine

- Consumption and Cardiovascular Health. *Molecules* 2019 -10-08;24(19).
- (22) Snopek L, Mlcek J, Sochorova L, Baron M, Hlavacova I, Jurikova T, et al. Contribution of Red Wine Consumption to Human Health Protection. *Molecules* 2018 -7-11;23(7).
- (23) Magyar K, Halmosi R, Palfi A, Feher G, Czopf L, Fulop A, et al. Cardioprotection by resveratrol: A human clinical trial in patients with stable coronary artery disease. *Clin Hemorheol Microcirc* 2012;50(3):179-187.
- (24) Organización Mundial de la Salud Ginebra. Neurociencia del consumo y dependencia de sustancias psicoactivas. 2004; Available at: http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000897cnt-2016-10_neurociencia-consumo-dependencia-sustancias-psicoactivas_resumen.pdf. Accessed 02,10, 2018.
- (25) Roerecke M, Rehm J. Alcohol consumption, drinking patterns, and ischemic heart disease: a narrative review of meta-analyses and a systematic review and meta-analysis of the impact of heavy drinking occasions on risk for moderate drinkers. *BMC medicine* 2014 Oct 21,;12(1):182.
- (26) de la Monte, Suzanne M., Kril JJ. Human alcohol-related neuropathology. *Acta Neuropathol* 2014 -Jan;127(1):71-90.
- (27) Antonio Schlesinger Piedrahita, Beatriz Pescador Vargas, Laura Alejandra Roa Culma. Neurotoxicidad alcohólica. *Revista med.* 2017;25(1):15.
- (28) Anderson P, Gual A, Colon J. Alcohol y atención primaria de la salud Informaciones clínicas básicas para la identificación y el manejo de riesgos y problemas . Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS 2008).
- (29) Daniel Fuster, M.D., Ph.D., and Jeffrey H. Samet, M.D., M.P.H. Alcohol Use in Patients with Chronic Liver Disease. *N Engl J Med* 2018 Sep, 27,;378(13):11.
- (30) Téllez J, Cote M. ALCOHOL ETÍLICO: Un tóxico de alto riesgo para la salud humana socialmente aceptado. *Rev Fac Med Univ Nac Colomb*

2006;54(1):32-46.

(31) Bouchery EE, MS, Harwood HJ, Sacks, Jeffrey J., MD, MPH, Simon CJ, PhD, Brewer, Robert D., MD, MSPH. Economic Costs of Excessive Alcohol Consumption in the U.S., 2006. American Journal of Preventive Medicine 2011;41(5):516-524.

(32) Bourque J, Baker TE, Dagher A, Evans AC, Garavan H, Leyton M, et al. Effects of delaying binge drinking on adolescent brain development: a longitudinal neuroimaging study. BMC Psychiatry 2016 -12-13;16.

(33) Julia Muñoz de Cote Orozco. Las bebidas alcohólicas en la historia de la humanidad en la historia de la humanidad. medigraphic 2010 10-Febrero-:11.

(34) Mónica Alejandra Sanguino Gómez, Miguel Gutiérrez Peláez. Toxicomanía: el alcohol y la cultura colombiana . 2015 Noviembre de:54.

(35) Ochoa Mangado E, Madoz-Gúrpide A, Vicente Muelas N. Diagnóstico y tratamiento de la dependencia de alcohol. Medicina y Seguridad del Trabajo 2009 03/;55(214):26-40.

(36) Agroindustrial C. Etanol: Análisis de Estudio de Cadena Etanol. 2004.

(37) Francisco Carretero Casado. Proceso de fabricación de bebidas alcohólicas. Available at: https://upcommons.upc.edu/bitstream/handle/2099.1/4867/03_Memoria.pdf;sequence=4. Accessed April 17, 2019.

(38) Cabrera M, López J, González J. Consumo de alcohol y factores de riesgo coadyuvantes en los habitantes de una colonia de Iztapalapa, Distrito Federal, año 2013. Revista Especializada en Ciencias de la Salud, 2013;16(2):83-89.

(39) Cueva G. Violencia y adicciones: problemas de salud pública. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública 2012 Mar 1,;29(1):99-103.

(40) Vargas Pineda DR. Alcoholismo, Tabaquismo y Sustancias Psicoactivas. Revista de Salud Pública 2001 Mar 1,;3(1):74-88.

(41) BOLETÍN de información terapéutica. Polimorfismos genéticos y respuesta farmacológica

I:enzimas biotransformadoras. 2003; Available at: http://www.sefc.org/files/BIT_018PolimorfismosI.pdf.

(42) Konishi T, Smith JL, Lin K, Wan YY. Influence of genetic admixture on polymorphisms of alcohol-metabolizing enzymes: analyses of mutations on the CYP2E1, ADH2, ADH3 and ALDH2 genes in a mexican–american population living in the los angeles area. *Alcohol Alcohol* 2003 /01/01;38(1):93-94.

(43) Całka P, Ciesielka M, Buszewicz G, Teresiński G. Variation in gastric alcohol dehydrogenase and the risk of alcohol dependence. *Archiwum Medycyny Sądowej i Kryminologii/Archives of Forensic Medicine and Criminology*. 2017 15,03,;66(3):172-181.

(44) Gaviria C Mónica Marcela, Correa Arango Gonzalo, Navas N María Cristina. Alcohol, cirrosis y predisposición genética. *Rev Col Gastroenterol* 2016 Enero 26;31(1):27-35.

(45) Luo X, Kranzler HR, Zhang HW. ADH7 variation modulates extraversion and conscientiousness in substance-dependent subjects. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 2008 Mar 5,;147B(2):179-186.

(46) Aragón M. Correa M. Segura C. Alcohol y metabolismo humano. *Adicciones* 2002;14.

(47) Park, B.L., Kim, J.W., Cheong, H.S. Extended genetic effects of ADH cluster genes on the risk of alcohol dependence: from GWAS to replication. . from GWAS to replication." *Human genetics* 2012 21 Mayo;132(6):657-668.

(48) Chamorro A. Laso F. Atención urgente a un paciente alcohólico. *Rev Clin Esp*. 2010;210(6):291–297 2009 Dic. 14,;210(6):291-297.

(49) Kiecolt KJ, Aggen SH, Kendler KS. Genetic and Environmental Influences on the Relationship Between Mastery and Alcohol Dependence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2013 Jun;37(6):905-913.

(50) R Dayne Mayfield, R Adron Harris. Gene expression profiling in blood: new diagnostics in alcoholism and addiction? *Neuropsychopharmacology* 2009 Jan;34(1):250-251.

- (51) Babor Thomas, Higgins John, Saunders John. Cuestionario de Identificación de los Trastornos debidos al Consumo de Alcohol Pautas para su utilización en Atención Primaria. Organización Mundial de la Salud Departamento de Salud Mental y Dependencia de sustancias 2001;1(6):40.
- (52) Organización Mundial de la Salud. La prueba de detección de consumo de alcohol, tabaco y sustancias (ASSIST)Manual para uso en la atención primaria. Organización Mundial de la Salud 2011;1(1):1-40.
- (53) de la Espriella Guerrero, Ricardo, de la Hoz Bradford, Ana María, Gómez-Restrepo C, Zárata AU, Menéndez MC, Barré MC, et al. Guía de práctica clínica para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de la fase aguda de intoxicación de pacientes con abuso o dependencia del alcohol. Revista Colombiana de Psiquiatría 2012 Dec;41(4):787-804.
- (54) J. Geneste, B. Pereira, B. Arnaud, N. Christol, J. Liotier, O. Blanc, et al. Screening and identification. Alcohol Alcohol 2012 -5;47:273-281.
- (55) C. Gavira Fernández. Validación de los cuestionarios: audit, audit-c, cage y s-mast-g para la detección precoz de los problemas derivados del consumo de alcohol en la tercera edadUniversidad de Cádiz; 2016.
- (56) Cesar Pereiro Gomez. Manual de Adicciones para médicos especialistas en formación. Socidrogalcohol. Sociedad Científica Española de Estudios sobre el Alcohol, el Alcoholismo y las otras Toxicomanías 2010;1(1):2-76.
- (57) Dobs YE, Ali MM. The epigenetic modulation of alcohol/ethanol and cannabis exposure/co-exposure during different stages . Open Biol. 2019;9(1):10.
- (58) Rubio G. Mariana. Papel del sistema cannabinoide endógeno en el alcoholismo: implicaciones fisiológicas y terapéuticas.Universidad Complutense De Madrid; 2009.
- (59) Bau CHD. Current status and perspectives on the genetics and epidemiology of alcoholism. Ciênc. Saúde Colet 2002;7(1):183-190.

- (60) Yang Jiekun LM. Association and interaction analyses of 5-HT₃ receptor and serotonin transporter genes with alcohol, cocaine, and nicotine dependence using the SAGE data. *Human genetics* 2014 04 March;133(7):905-918.
- (61) Soria Rodríguez Guadalupe. Sistemas cannabinoide y purinérgico: posibles sustratos neurobiológicos de la drogadicción. *Universitat Pompeu Fabra* 2006 Barcelona;1(1):17-300.
- (62) Ehlers CL, Liang T, Gizer IR. ADH and ALDH Polymorphisms and Alcohol Dependence in Mexican and Native Americans. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse* 2012 Sep;38(5):389-394.
- (63) Wang JC, Grucza R, Cruchaga C, Hinrichs AL, Bertelsen S, Budde JP, et al. Genetic variation in the gene affects mRNA levels and is associated with risk for alcohol dependence. *Molecular Psychiatry* 2009 May;14(5):501-510.
- (64) Gordillo-Bastidas E, Panduro A, Gordillo-Bastidas D, Zepeda-Carrillo EA, García-Bañuelos JJ, Muñoz-Valle JF, et al. Polymorphisms of Alcohol Metabolizing Enzymes in Indigenous Mexican Population: Unusual High Frequency of CYP2E1*c2 Allele. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2010;34(1):142-149.
- (65) Teixeira TM, da Silva HD, Goveia RM. First description and evaluation of SNPs in the ADH and ALDH genes in a population of alcoholics in Central-West Brazil. *Alcohol* 2017 December 1;65(1):37-43.
- (66) Kamenetzky G, Mustaca A. Alcoholismo y ansiedad: modelos animales. *International journal of psychology and psychological therapy* 2006;6(3):343-364.
- (67) Viruez Soto JA, Rodríguez Castro N, Aguilar Mercado X. Farmacogenética del Alcohol. *Revista SCientífica* 2015;13(1):27.
- (68) Norden-Krichmar TM, Gizer IR, Wilhelmsen KC, Schork NJ, Ehlers CL. Protective variant associated with alcohol dependence in a Mexican American cohort. *BMC medical genetics* 2014 Dec 21;15(1):136.

- (69) Zhang H, Gelernter J. Review: DNA methylation and alcohol use disorders: Progress and challenges. *The American Journal on Addictions* 2017 Aug;26(5):502-515.
- (70) Enoch M-, Gorodetsky E, Hodgkinson C. Functional genetic variants that increase synaptic serotonin and 5-HT₃ receptor sensitivity predict alcohol and drug dependence. *Molecular Psychiatry* 2011 -11;16(11):1139-1146.
- (71) Yang J, Li M. Association and interaction analyses of 5-HT₃ receptor and serotonin transporter genes with alcohol, cocaine, and nicotine dependence using the SAGE data. *Hum Genet* 2014 Jul;133(7):905-918.
- (72) Viruez Soto JA, Rodríguez Castro N, Aguilar Mercado X. Farmacogenética del Alcohol. *Revista SCientífica* //:27.
- (73) Panduro A, Ramos-Lopez O, Campollo O. High frequency of the DRD2/ANKK1 A1 allele in Mexican Native Amerindians and Mestizos and its association with alcohol consumption. *Drug and Alcohol Dependence* 2017 March 1;172(1):66-72.
- (74) Du Y, Yang M, Yeh H, Wan YY. The association of exon 3 VNTR polymorphism of the dopamine receptor D4 (DRD4) gene with alcoholism in Mexican Americans. *Psychiatry Research* 2010;177(3):358-360.