

SISTEMA Y PRODUCTO DE TRANSFORMACION DE LOS ALCOHOLES POR MICRO-REACCION.

(MICRO-ALCOHOL REACTION SYSTEM)®.

SISTEMA Y PRODUCTO ORGANICO-MINERAL PARA LA TRANSFORMACION MICRO-ALCOHOLICA REACTIVA DESTINADO A PRODUCIR ALCOHOLES DE CONSUMO RECREATIVO MENOS DAÑINOS PARA EL ORGANISMO HUMANO A PARTIR DE BASES O PRODUCTO TERMINADO, CON TEXTURA, SABOR Y CARACTERISTICAS ORGANOLEPTICAS MEJORADAS Y MECANISMO DE ACCION MULTIPLE.

(SISTEMA INDUSTRIAL-COMERCIAL)

José M. López

Introducción.

Se describe un proceso para la transformación de alcohol, bebidas alcohólicas y otras análogas, así como combinaciones de las mismas, mediante un sistema de micro reacción, realizado a partir de la incorporación al producto terminado, o sus bases, de una composición específica, de carácter orgánico-mineral, como un mecanismo de acción múltiple, recreando de modo inmediato sobre líquido elemento, una transformación biológica que lo convierte en un producto menos peligroso y potencialmente dañoso o por el organismo humano, que los alcoholes y bebidas alcohólicas, tal y como se presentan al mercado en la actualidad.

La composición, actúa de manera secuencial produciendo 5 importantes efectos iniciales, a saber: primero, la fragmentación de la molécula alcohólica, y por tanto, la disminución considerable de su peso atómico; segundo, la neutralización de los ácidos presentes en el alcohol; tercero, la promoción del metabolismo del alcohol en el interior del cuerpo humano, esencialmente en el hígado; cuarto, la mejora de las cualidades organolépticas de la bebida preparada o producto terminado; y quinto, la reducción natural de los efectos dañinos potenciales de la mayor parte de los elementos contenidos en las bebidas alcohólicas, y facilitando, mediante el tipo de transformación escrito, la eliminación de corporal a través del sistema excretor, de modo directo, ya que la compatibilidad fisiológica del alcohol o bebida alcohólica transformada, es mucho mayor, que la compatibilidad fisiológica que presentan las bebidas alcohólicas y alcoholes de consumo la actualidad, con respecto a la función fisiológica normal del sistema urinario-excretor, respecto de los alcoholes de consumo.

El alcohol, en una u otra forma de abuso, y especialmente en la forma de bebidas destinadas al consumo humano, constituye un elemento presente de manera muy extendida, en todas las sociedades organizadas a lo largo de la historia, y se ha convertido, en una práctica social aceptada, especialmente basada en el consumo responsable, en cantidades moderadas, y siempre que el individuo o consumidor, no se situó en la posición, de convertirse en un adicto o dependiente del consumo de este tipo de vidas, algo tristemente habitual, en las sociedades modernas, en las que cada vez en mayor número, pueden observarse, individuos que presentan características de dependencia alcohólica, síndrome de abstinencia, o que sufren las consecuencias de la enfermedad alcohólica, y sus devastadores y letales efectos a medio y largo plazo.

Ciertos productos y bebidas alcohólicas, además, se consideran por un tipo de consumidor, y están general y socialmente aceptados como perfectos acompañantes de cierto tipo de alimentos y comidas, especialmente en el sector de la restauración, puesto que se consideran mejorantes y disparadores de matices y sabores ocultos y sorprendentes, que se despiertan a partir de la combinación de los mencionados alimentos o comidas con las sensaciones papilares que dichas bebidas o alcoholes provoca en la boca, combinado con la ingesta de alimentos o tras esta.

Por otro lado, ciertos sectores de la industria alimentaria, han promocionado de un modo u otro, que el consumo de ciertos alcoholes y preparados alcohólicos, se encuentra en la actualidad asociados a comportamientos sociales refinados y a una cierta sensación de "clase", lo cual invariablemente provoca que el consumo de ciertos alcoholes, bebidas alcohólicas y otros preparados, otorgue a quienes los

consumen, especialmente en ciertos ambientes, un elemento añadido de distinción y elegancia, que paralelamente, ha sido promocionado también a través de la ingente cantidad de publicidad, películas, telefilmes, series y otros elementos de mercadotecnia. De este modo, se ha llegado a afirmar, que el consumo de alcohol, de manera moderada, podría tener ciertos beneficios saludables, como la reducción del estrés moderna, y una cierta incidencia sobre los ataques cardíacos, ictus cerebral u otras condiciones como la hipertensión, la enfermedad arterial periférica, el Alzheimer o el resfriado común. Al parecer, en algunos sectores cercanos a la industria de la fabricación de bebidas alcohólicas y otros preparados análogos, sostienen que las personas que consumen cantidades moderadas de ciertos alcoholes, entre ellos el vino, la cerveza y otros, resultaría en menos propensos a padecer estas condiciones, un elemento este, que por no ser objeto de discusión de este estudio, vamos a obviar naturalmente.

En todo caso, el consumo de alcohol en cantidades mayores, posee, como es sabido, consecuencias extremadamente graves y serias para la salud humana, la sociedad, y especialmente desempeña un papel crucial, en el impacto o que sobre la vida humana pueden llegar a ejercer, individuos que actúen o se conduzcan bajo la influencia incontrolada del alcohol, en cualquiera de sus aspectos de la vida.

Durante la fase de consumo de alcohol, a través de cualquiera de las bebidas alcohólicas disponibles en el mercado, y una vez que el alcohol entra en el estómago, en la cavidad gástrica, éste, se mezcla inmediatamente con los jugos gástricos, especialmente con el ácido clorhídrico, y es transportado de modo relativamente rápido al intestino delgado, desde el que accede al torrente circulatorio, a través de la vena porta, encontrando una relativa facilidad de transporte y alcance de todas las partes del organismo y especialmente del sistema nervioso central y el cerebro. La presencia de alcohol en el torrente sanguíneo, incrementa la actividad de la dopamina, generando una sensación de placer y bienestar, ciertamente agradable al mismo tiempo que una ralentización secuencial de las funciones neurológicas, especialmente aquellas funciones de control central. El alcohol, apenas se encuentra barreras en su acceso a todas y cada una de las células del cuerpo humano. En cuanto los efectos, la severidad de éstos, se encuentran relación directamente proporcional, a la cantidad, expresado en términos de concentración, de alcohol en sangre, lo que por sus siglas en lengua inglesa se reconoce como “lectura de alcohol en sangre” o “*blood alcohol reading*” (BAR).

Los efectos patológicos del alcohol, en General, pueden calificarse de complejos por lo que de manera

básica diremos que estos efectos, son atribuibles tanto al alcohol como sus metabolitos intermediarios; el acetaldehído y los radicales oxidativos. El acetaldehído, es un compuesto reactivo que interacciona con el tiol y los grupos amino de los aminoácidos las proteínas. La formación de aductos secundario a la reacción acetaldehído-proteína, o lo que es lo mismo el compuesto o formado por la reacción de edición de ambos elementos, se ha demostrado como capaz de causar la inhibición de la función proteica e inclusive una respuesta inmune. Además, existen estudios solventes, de instituciones extremadamente reputadas, que han arrojado nueva luz sobre la evidencia sospechada, de que los productos reactivos derivados de las reacciones del acetaldehído, especialmente los resultantes del metabolismo del etanol y del estrés oxidativo inducido por etanol, juegan un papel primordial en la patogénesis y a posteriori de la evolución de la enfermedad alcohólica hepática. Paralelamente, los aldehídos reactivos y los radicales hidroxilo, se sabe que poseen la capacidad de destruir los residuos aminoácidos proteicos, en llegando a formar dos tipos de aductos, tanto con proteínas como, elementos celulares, clasificados esencialmente en función de su estabilidad como estables o inestables.

A pesar de que durante la historia de la investigación y el desarrollo de la ciencia, llevar a cabo por el ser humano, especialmente los últimos tiempos, se han descubierto o y creado diferentes productos y composiciones cuya intención era la de reducir los daños derivados del consumo de bebidas alcohólicas, y por tanto el impacto que este tipo de práctica puede tener sobre la vida y la salud del ser humano, lo cierto es que la mayoría de estos desarrollos, han encontrado limitaciones importantes de su función, y especialmente un grado de éxito o francamente escaso. Por inconveniente, obsta aquí, mencionar las distintas vías utilizadas para la investigación y el desarrollo de este tipo de productos o composiciones, que se encuentran ampliamente descritas expuestas, en la gran variedad de literatura científica disponible respecto, y que constituyen todo un universo de esfuerzo investigativo, en la siempre agradable labor, de lograr la reducción del efecto o dañino que el alcohol o posee sobre el organismo humano.

Destacan entre ellos, inicialmente los primeros procesos de composiciones destinados a la reducción del contenido de alcohol en sangre mediante la administración de alcohol oxidasa, formulados cuyo objetivo era la eliminación acelerada del etanol del organismo, las múltiples combinaciones de enzimas que oxidaban el acetato o el alcohol, enzimas que regeneraban el NADH (*dinucleótido nicotin-amida*) en su forma reducida, un sustrato o que actúa como agente en la protección de las enzimas contra las variaciones de pH, esencialmente del pH gástrico,

como el caso de individuos con un pH gástrico o de secuestrantes del ácido gástrico que bloquean la síntesis del ácido gástrico (clorhídrico). Otros como los agentes inhibidores de la proteasa y otros agentes protectores de las enzimas activas contra la proteólisis o el caso de carbohidratos destinados a la protección de enzimas lábiles frente a la inactivación por sales biliares. En cierto momento, estuvieron en boga otros compuestos relativamente más avanzados como algunos tipos de hongos secos activos cuyo contenido en deshidrogenasa enzimática alcohólica es muy importante, y que al parecer, consumidos de manera concomitante con las bebidas, tenían la misión de oxidar la porción alcohólica mientras la bebida está todavía en el estómago del individuo que la consumía. A su vez, ciertas levaduras que inhiben la función alcohólica y por tanto poseen influencia sobre los picos de alcohol en sangre, y cuya resultante es un decrecimiento o depleción del área espectral bajo la curva de los picos de nivel en la relación concentración de alcohol-tiempo y otros similares, como se ha dicho pretendían una loable misión, pero su resultado fue fallido finalmente, y fundamentalmente debido a errores de planteamiento general ya que de inicio, y desde el punto de vista de la fisiología funcional, se sabe que la acción de la deshidrogenasa en el alcohol, se produce exclusivamente en el estómago, y por tanto la fuente de deshidrogenasa alcohólica ha de ser ingerida mientras que la bebida alcohólica está todavía en el estómago, ya que de otro modo no poseería efecto sobre alcohol, cuando éste abandona la cavidad gástrica para entrar en el torrente sanguíneo, ya que la enzima se destruye por la acidez y la acción proteolítica derivada de la transformación de los jugos gástricos.

En otro sentido, y a lo largo del curso del tiempo han aparecido otras series de investigaciones e invenciones que han promocionado diferentes métodos de combatir los efectos perniciosos de las bebidas alcohólicas en el organismo humano. Así por ejemplo, se propuso la composición común que consistía en material fisiológicamente inerte, hidrofóbico, especialmente una zeolita cristalina fabricada se una serie de parámetros que la hicieran ingerible. Este material, tendría el tamaño de un poro, de tal modo que permitirá la absorción del etanol y al mismo tiempo la exclusión de otros materiales orgánicos presentes en la sangre o los intestinos. De acuerdo a sus creadores, la administración de este tipo de moléculas al ser humano, podría ser usada para el tratamiento a modo de prevención, de elevados contenidos y concentraciones de alcohol en sangre. Los inconvenientes principales, para este tipo de invención, surgieron al respecto del modo de administración por dispersión del organismo, tanto a, la dificultad de crear un elemento de estas características, que fuera asimilable y

fisiológicamente aceptable, en cuanto su modo vehicular, y que permitiera al mismo tiempo la adaptación de las dosis unitarias, para permitir el tipo de impacto pretendido en la concentración y cantidades de alcohol a absorber.

Más adelante, en tiempos recientes, otros autores describieron el uso de composiciones elaboradas a partir de ciertos ácidos orgánicos, azúcares, y otras sustancias similares, con la intención de reducir el grado de embriaguez, eliminar la intoxicación alcohólica, y prevenir la resaca. Entre estos ácidos encontraban el ácido succínico, fumárico, ascórbico y aspartico. Otras composiciones como la administración oral de *iboga*, en este caso *ibogaína* y sus sales, con la intención de reducir la dependencia del alcohol tuvieron un alcance muy limitado. Autores de Europa del Este propusieron durante tiempo el uso de extractos florales, semillas y otros similares en combinación con efedrina, carbón activado, vitamina B6 con la finalidad de tratar la resaca y reducir el síndrome alcohólico.

Autores japoneses informaron sobre composiciones realizadas a partir de moléculas fermentadas y ciertos extractos elaborados a partir de gusanos simbióticos de ciertas plantas, cuyo efecto, sería el de promover el metabolismo del alcohol y por tanto reducir las enfermedades derivadas de su consumo, incluyendo la resaca. Patentes europeas, en los últimos tiempos, han propuesto la realización de cierto tipo de composiciones elaboradas mediante el uso de extracto de hojas, corteza y frutos de pepino, que supuestamente permitirían reducir la concentración de alcohol en sangre y por tanto sus efectos, al menos los inmediatos.

En realidad, ninguno de los métodos expuestos ni sus composiciones para reducir los daños en el organismo humano derivados del consumo del alcohol, ni tan siquiera para controlar la resaca, como elemento de alteración del mecanismo fisiológico y metabólico de los electrolitos en el cuerpo humano, ha tenido más que efectos de tipo limitado.

Es por ello, que se hacía necesario, la investigación y desarrollo de un producto o, método o sistema, que permitiera de un modo efectivo, saludable, simple, sencilla y eficaz no sólo la reducción de la resaca post consumo, sino mucho más allá, la reducción efectiva de los daños derivados del consumo de alcohol en el organismo humano. Creemos firmemente que tanto el producto, como los procesos, las reivindicaciones y reclamaciones asociadas a nuestra invención, cumplen de manera importante este objetivo y necesidad.

Sumario de la invención.

En el presente documento se describen los métodos y el producto en destinado a la fabricación, o su incorporación en producto alcohólico terminado, de cualquier clase naturaleza, mediante el sistema de micro reacción alcohólica.

El sistema y producto provee de una sustancia bio-reactora cuyas funciones principales son las siguientes:

1. Fragmentación de la molécula alcohólica y estructuración del elemento hídrico del producto destilado o del alcohol fabricado.
2. Neutralización de los elementos ácidos del alcohol o contenidos en el, específicamente de las sustancias oxidantes. (Radicales).
3. Mejora de la textura, paladar, y demás propiedades organolépticas del producto terminado, incluyendo las órgano-sensoriales, y la actividad sobre neuro y mecano-receptores del cuerpo humano.

Resultando por tanto, y derivados de la modificación y transformación de los alcoholes, en una mejora y promoción intrínseca del metabolismo del alcohol, reduciendo la concentración en sangre, la biodisponibilidad del mismo y la concentración de volúmenes alcohólicos/mL en sangre, con la consiguiente disminución de los efectos dañinos de una prolongada presencia de elementos alcohólicos en el organismo, cuando no la acumulación de los mismos o el daño acumulativo que estas concentraciones comportan especialmente sobre ciertos órganos.

Así, entre otros factores, se produce una aceleración en los factores metabólicos del alcohol en el organismo humano, favoreciendo su eliminación, esencialmente porque la composición favorece dicha eliminación a través de un doble mecanismo inicial; la fragmentación y disminución del peso atómico de la molécula alcohólica, y la aceleración de la transformación del etanol en acetato en cuanto este alcanza finalmente el estómago y contacta con el ácido clorhídrico y de manera previa a que se produzca la entrada del mismo en el torrente sanguíneo a través del intestino delgado.

Adicionalmente, en la forma estructural que el alcohol entra en el organismo humano, y tras la transformación bio-reactora, las alcoholasas no encuentran grandes dificultades en oxidar las moléculas fragmentadas de alcohol en el organismo, con relativa facilidad y un esfuerzo menor, que cuando la molécula alcohólica se

encuentra en plenitud, es decir, no fragmentada. Lo que de por sí, previene las concentraciones de alcohol en sangre, algo que resulta por otro lado, mucho más difícil que suceda ya que la estructura de la fracción hídrica de soporte o vehicular de la molécula alcohólica, se halla reducida igualmente en el número de moléculas que la conforman, que habrá pasado a menos de la mitad de su estructura natural, creándose así un doble mecanismo de barrera a partir del cual será mucho más difícil, el alcanzar concentraciones alcohólicas peligrosas en el organismo humano, especialmente aquellas que por abuso, crean estados cercanos al shock o al coma etílico, para lo que hará falta una ingesta mucho mayor, difícilmente soportable a nivel gástrico inclusive.

El producto posee efecto promotor, mediante acción electrolítica sobre ciertas alcoholasas como las deshidrogenasas alcohólicas, aldehído-dehidrogenasas, alcohol-oxidadas, aldehído-oxidadas, NADH-oxidadas, NADH-dehidrogenasas y las enzimas oxidantes que utilizan sustratos orgánicos o co-sustratos como la NADH o análogos.

El producto, en su principal aplicación tiene como consecuencia por tanto, la disminución en tiempo de eliminación de los elementos dañinos del alcohol y las bebidas alcohólicas, y un menor impacto subsidiariamente de estos elementos sobre la salud humana, y del desarrollo de consecuencias y daños secundarios especialmente en lo relativo a los daños a largo plazo, especialmente en ciertos órganos sensibles como el hígado o el páncreas.

Entre los efectos patológicos del etanol, se encuentran los siguientes, en función de su actividad en el organismo, a saber:

- a) En función de su toxicidad, se producen dos tipos distintos de alteración clasificables en alteraciones de la membrana celular, entre cuyas consecuencias se encuentran la *disfunción de las organelas, la dependencia física y la estimulación inmunológica*, y por otro lado la *inducción P450 del citocromo microsomial* con las correspondientes *generación de radicales libres, la depleción de GSH, la activación de sustancias carcinógenas y hepato-toxinas y al metabolismo acelerado de los fármacos y las drogas en general.*
- b) En función del metabolismo del ADH, clasificamos los grupos disfuncionales en dos, en primer lugar por *los efectos*

adversos del Acetaldehído Alcohólico (CH₃CHO), y del de-fraccionamiento metabólico del NADH. En el primero, se producen, el ligado covalente a las proteínas, la disfunción o inactivación microtubular, el incremento exclusivo de la síntesis del colágeno y la peroxidación lipídica reactiva, y la inhibición del potencial de reparación del ADN, además de una degradación secundaria de la testosterona, mientras que en el segundo, las consecuencias son más concretamente clínicas como la generación de un hígado graso, la hipoproteinemia, la hiperlipemia, la hipoglicemia, la hipoglucuronidación y una coincidente con el grupo anterior síntesis aumentada del colágeno.

- c) Finalmente, y en lo relativo al impacto que el alcohol posee en la nutrición y los desordenes nutricionales del consumidor, se encuentran tres grandes grupos de afección, esencialmente sobre el impacto que el consumo ejerce sobre vitaminas y minerales, proteínas y esencialmente el Selenio.

A los efectos del presente documento utilizamos el término alcohol para referirnos esencialmente al etanol así como a las bebidas y compuestos que contienen este tipo de elemento, incluyendo todo tipo de bebidas alcohólicas o sustancias que pudieran contener etanol como componente individual o en combinación con otros, incluyendo cualquier otra que sea susceptible de metabolizarse in-vivo para general etanol.

El término NAD se refiere a la adenina di nucleótido nicotinamida, conocida también como di-fosfato di-nucleótido o DPN por sus siglas en inglés. Por tanto, nos referiremos al NAD reducido como NADH.

El término ADH lo utilizamos para denominar la alcohol-deshidrogenasa, y el ALDH para referirnos a la aldehído dehidrogenasa. Usando las siglas AOx nos referimos a la alcohol oxidasa mientras que ALOx se referirá a la aldehído oxidasa.

Cuando hablamos del término enzimas oxidantes de la NADH nos referimos a cualquier enzima que use este compuesto como co-sustrato genere NAD como co-producto.

Con el término alcoholasas nos referimos a cualquier tipo o clase de enzimas o sus combinaciones en las que estén involucradas o relacionadas directa o indirectamente con el metabolismo del alcohol.

2. Neutralización de los ácidos contenidos en el alcohol.

Inicialmente, la composición actúa neutralizando la mayoría de los ácidos así como otras sustancias indeseables presentes en el alcohol, las bebidas alcohólicas y otros derivados que posean una base o fracción alcohólica, especialmente aquellos que combinan dicha base con una fracción o soporte adicional hídrico, sea este natural, mineral, desionizado o iónico.

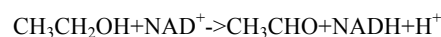
Sabemos que la mayor parte del alcohol etílico que el ser humano consume, acaba oxidado en ácido acético y que los procesos primarios de oxidación reactiva tienen lugar en el hígado. Los residuos que no se metabolizan, terminan su ciclo siendo excretados mediante la orina, el sudor o la respiración, a través de mecanismos de intercambio pulmo-bronquial de bioquímica compleja. Estos gases son los utilizados para la medición de tasas de alcoholemia mediante etilómetros de expiración y otros similares utilizados por las fuerzas del orden para el control, por ejemplo, de los conductores de vehículos a motor.

La principal ruta metabólica del etil-alcohol en el organismo, de entre las diferentes que podemos mencionar, es la conformada por la oxidación del etil-alcohol por la alcohol deshidrogenasa (ADH).

Resulta importante especialmente en este proceso metabólico, y muy especialmente cuando las concentraciones de alcohol son elevadas en el organismo, la oxidación del alcohol en el sistema microsomal-citocromo P450.

Adicionalmente a estas rutas metabólicas se encuentran otras como la oxidación del etil-alcohol dependiente de la catalasa, que consideramos un mecanismo secundario, e incluso un mecanismo terciario que tiene lugar en el propio estómago, durante la primera ingesta.

Pero en realidad, la ruta principal se reduce a la oxidación en el hígado por medio de la catálisis derivada de la acción de la enzima citosólica alcohol dehidrogenasa. Se cataliza mediante una reacción que se define del modo siguiente:

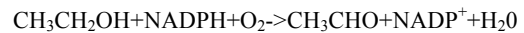


Esta reacción produce una sustancia altamente tóxica llamada acetaldehído. La ADH posee una amplia especificidad y por tanto cataliza diversos alcoholes y esteroides además de la catálisis de los frutos de la oxidación de los ácidos grasos. Además, no se trata de una enzima solitaria en la que se encuentran cinco genes diferenciados de ADH, dos de los cuales, muestran variaciones, (polimorfismo) especialmente el ADH2 y el ADH3, y este factor es importante ya que en él reside la capacidad de cada individuo para oxidar a mayor o menor velocidad el alcohol, y por tanto su potencial “resistencia” al mismo, no solo en cuanto al consumo, sino en la tendencia al desarrollo de adicción al mismo. Así un individuo con alelos ADH2 y ADH3 por ejemplo, estarán más protegidos por estos genes frente al desarrollo de la enfermedad alcohólica, como ocurre en la población asiática, que es portadora por lo común de estos genes, y que posee entonces “de modo genético” una capacidad de convertir el alcohol en acetaldehído y por tanto de metabolizar el alcohol de modo más rápido que el caucásico. De este modo, al producir esta sustancia tóxica de modo acelerado, o a velocidad superior a la normal, el organismo lo acumula y el resultado de este acúmulo es que la persona que bebe en exceso, se siente muy rápidamente enferma o intoxicada y por tanto se genera un rechazo intrínseco al consumo de grandes cantidades de alcohol e incluso al alcohol mismo, ya que nuestro cerebro, especialmente el centro neural de detección de tóxicos y venenos en nuestro sistema nervioso central tiende a rechazar aquello que nos produce pérdida de confort o sensaciones de enfermedad o intoxicación.

Una situación parecida sucede en las etapas subsiguientes de metabolismo de los alcoholes, que son catalizados por la deshidrogenasa acetaldehído, ya que esta enzima, convierte el acetaldehído en ácido acético, que es un metabolito normal en los humanos y por tanto no es tóxico. Se conoce que algunas personas, tal y como ocurre comúnmente en los Asiáticos, poseen un gen defectuoso de ALDH (Aldehído deshidrogenasa), concretamente el ALDH2, que impide la metabolización del acetaldehído a una velocidad normal, por lo que una persona en esta situación se sentirá muy enfermo cuando la cantidad de acetaldehído en su organismo sea excesiva tras haber bebido en exceso, además de otros síntomas concomitantes como el rubor facial, muy común en los orientales en cuanto comienzan a ingerir alcohol. Son situaciones que promueven un rechazo hacia ciertas bebidas alcohólicas y un descenso en el consumo, tornándose en preventores del abuso de alcohol, la dependencia y el alcoholismo.

Otro sistema oxida en el hígado el etanol a través de la enzima citocromo P450IIE1 (CYP2E1)

en lo que se denomina el sistema M.E.O.S. (Microsomal Cytochrome P450 System) y esta reacción se traduce como:



Aunque menos importante que el mecanismo primario de metabolización a través del ADH, al parecer el sistema MEOS, entra en hiperfunción, y por tanto adquiere importancia cuando la concentración de alcohol en sangre es mayor o la ingesta es masiva, en contraposición con una ingesta gradual. Así se explican diferencias significativas y variaciones importantes en la enzima P450E1 que motivan diferencias funcionales en lo que a la tasa y velocidad de metabolismo del alcohol se refiere. En estas diferencias estriba principalmente la causa de mayores o menores daños tisulares especialmente en el hígado.

Pero es necesario recordar, que los daños derivados de la ingesta de alcohol, se extienden de un modo u otro a todos los tejidos del cuerpo humano, y muy especialmente a los tejidos nobles o altamente sensibles entre los que destaca el cerebro y el sistema nervioso tanto central como periférico. Así un consumo de alcohol tanto agudo como crónico, tendrá efectos sutiles o dramáticos, según el caso, sobre el cerebro, el sistema nervioso y las diferentes funciones de este, afectándolas de modos muy diversos. De hecho, ni siquiera es necesario que el alcohol alcance el cerebro para que altere su funcionamiento.

Existe además la posibilidad de que el cerebro se dañe de modo secundario, es decir, a partir de ciertas deficiencias nutricionales causadas por el consumo de alcohol, o bien daños derivados de la enfermedad hepática y hepato-alcohólica cuando el consumo es crónico, incluso en bajas cantidades, o ya sea por efecto de trastornos terciarios derivados, como por ejemplo desregulación hormonal y/o inmunológica, como en el caso del consumo en individuos de sexo femenino, que acaban ejerciendo una influencia negativa en los sistemas cerebrales y su función debido a la producción y acumulación de sustancias que terminan en el torrente circulatorio y son transportadas y acumuladas en el cerebro y sus pequeños capilares sanguíneos con frecuencia.

El alcohol es un depresor del sistema nervioso central, lo que significa que reduce su actividad por debajo del nivel normal y esto ocurre tanto con las funciones autónomas como con las vegetativas y las voluntarias. Sorprendentemente, la mayor parte de la gente cree que este fenómeno no se produce, principalmente porque tras la primera toma de alcohol, las personas se vuelven más habladoras y activas, con una sensación de euforia que contradice aparentemente la noción y el concepto del alcohol

como elemento neuro-depresor, al confundirse la desinhibición causada por el alcohol al actuar este sobre células y circuitos del cerebro cuya actividad normal es inhibitoria.

La comprensión de cómo el alcohol actúa e influye sobre el cerebro y el sistema nervioso, es compleja y requiere una comprensión inicial y profunda de cómo funcionan estos sistemas naturalmente. El cerebro está compuesto de diferentes regiones o áreas. Las diferentes regiones del cerebro son los principales agentes involucrados en las diferentes actividades que podemos llegar a desarrollar, ejecutar o ejercer. Pongamos como ejemplo el cerebelo, que es la parte del sistema nervioso que está implicado en la coordinación de los movimientos; o la corteza frontal, que es principalmente el área cerebral responsable del gobierno y función necesarias para llevar a cabo la gran mayoría de las funciones necesarias en los procesos cognitivos; o el lóbulo occipital, que contiene la corteza visual, y una parte del lóbulo temporal de la corteza, que está involucrado en la audición, y así podríamos seguir haciendo referencias a zonas inclusive ínfimas de tejido cerebral y nervioso, que poseen y son responsables de funciones importantes.

A fin de que las partes se comuniquen entre sí para lograr una coordinación y permitir a nuestros cuerpos funcionar de una manera razonable, las partes están conectadas por las células nerviosas llamadas neuronas. Se calcula que hay 100 millones de células nerviosas en el cerebro, de modo que uno puede visualizar la complejidad de la actividad inherente a los procesos internos del cerebro. Las células nerviosas se comunican entre sí a través de señales eléctricas y químicas. En esencia, las señales procedentes de fuera del cuerpo como la luz, sonidos, olores, sabores, y la presión se convierten (son transducidas) en señales químicas y eléctricas que pasan de una parte del cuerpo a otra y de una parte del cerebro a otra.

Una vez dentro del cerebro señales eléctricas y señales químicas se continúan generando para permitir la comunicación entre las partes del cerebro y de las regiones. Las señales eléctricas son generadas en una neurona a causa de la liberación de sustancias químicas llamadas neurotransmisores (NT) que son necesarios para el normal funcionamiento de las neuronas. Estas a su vez son los responsables de que exista función en otras neuronas y se mantienen disponibles para actuar en dichas otras neuronas en las proximidades de la primera o de cualquiera que exciten o inhiban y por tanto en su perfil de actividad.

Los neurotransmisores, pueden actuar sobre las neuronas uniéndose a componentes químicos

llamados receptores de la membrana neuronal. Hay un número considerable de diferentes tipos de receptores para cada neurotransmisor. La unión del neurotransmisor al receptor es el momento en que se disparan un cierto número de respuestas secundarias, tanto a nivel de la membrana como dentro de la célula.

Aunque por lo general hay solo una o dos neurotransmisores liberados por una neurona particular, numerosos neurotransmisores se unen a cada neurona y su acción colectiva determina la respuesta general de la neurona. La respuesta resultante puede ser la generación de una señal eléctrica (potencial de acción) creado por cambios en el flujo de iones a través de la membrana de la célula nerviosa (sodio, potasio y cloruro son particularmente importantes) o la inhibición de la actividad eléctrica celular.

Hay un número sustancial de neurotransmisores en el cerebro. Cuatro de los más importantes con respecto al alcohol son el glutamato, ácido gamma aminobutírico (GABA), dopamina (DA) y serotonina. El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio en el cerebro. El etil-alcohol actúa inhibiendo un subconjunto (N-metil-D-aspartato, NMDA) de receptores de glutamato, lo que disminuye las acciones excitatorias del glutamato. El GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio en el cerebro. El alcohol actúa principalmente en el receptor de GABA_A para facilitar su acción, lo que en esencia mejora el potencial de inhibición. Los cambios en el número de NMDA y receptores GABA y la capacidad de estos receptores para ligarse a sus neurotransmisores, parecen estar implicados en el desarrollo de la tolerancia y dependencia del alcohol.

El tercer neurotransmisor que posee una acción importante en el alcohol, es la dopamina, que interviene en los procesos de recompensa y por lo tanto parece ser responsable de los aspectos gratificantes del consumo de alcohol. Otras cosas que la gente encuentra gratificantes como la comida, el sexo y otras drogas de abuso también liberan dopamina en el cerebro.

La serotonina también parece jugar un papel en los procesos de recompensa y por lo tanto parece ser importante en el uso y abuso del alcohol. Además, la serotonina es importante en los estados de ánimo, trastornos compulsivos, agresión, y los efectos de otras drogas de abuso como la metanfetamina y LSD.

Se debe reconocer que, además de las regiones y partes del cerebro y de los miles de millones de neuronas existentes en el mismo, hay otros sistemas sobre los que el alcohol genera

impacto. Estos sistemas a menudo implican a otras numerosas partes de nuestro organismo, al igual que el sistema de combustible en un automóvil implica el depósito de combustible, la bomba de combustible, el tubo, los inyectores de combustible, etc. Una importante parte de estos sistemas mencionados anteriormente es el sistema de recompensa, que desempeña un papel importante en el bienestar que aportan ciertas sustancias, especialmente a nivel central, como el caso del etil-alcohol y otras drogas como la cocaína. Una parte importante del sistema de recompensa se encuentra a nivel de las estructuras profundas dentro del cerebro en un área llamada el área ventral tegumentaria y que se proyecta sobre para el núcleo acuminado y posteriormente hacia las partes superiores del cerebro, como la corteza cerebral.

La investigación actual apoya la idea de que la exposición inicial al alcohol activa el circuito de recompensa liberación de dopamina en el núcleo acuminado, que a su vez envía mensajes a la corteza que se codifican como experiencias y en cierto modo como recuerdos. Una vez codificados, estas experiencias o recuerdos pueden influir, es decir, promover, tal comportamiento posterior de consumo de alcohol más allá de lo que puede ser considerado como social o normalmente aceptable. Dado que estos "recuerdos" de la bebida están relacionados con el entorno en el que la bebida se llevó a cabo, no es sorprendente que las señales ambientales puedan ser importantes en la orientación de la conducta de hábitos de consumo posterior.

Así, la acción del alcohol en el cerebro produce de una serie de efectos de comportamiento. Estos efectos son dependientes de 1; la cantidad de alcohol consumida, 2; el período de tiempo durante el cual el alcohol se bebe, 3; si concurre la ingesta de alcohol con otros fármacos, 4; el historial de consumo del individuo, 5; el estado físico del individuo, 6; los antecedentes genéticos del individuo, 7; el estado de ánimo y la estructura psicológica del individuo y 8; el entorno social en el que el alcohol se consume.

Analicemos en más profundidad cada una de estas secuencias.

1. La cantidad de alcohol ingerido.

Por lo general pequeñas cantidades de alcohol [Las concentraciones de alcohol en sangre (BAC) = 0,03 - 0,12%] producen desinhibiciones, sentimientos de relajación, más confianza en sí mismo, capacidad de juicio disminuido, lapso de atención, falta de coordinación y ligero atontamiento. Una BAC de 0,09 a 0,25% suele inducir una mayor falta de coordinación, los tiempos de reacción más lentos, pérdida del equilibrio, visión borrosa,

movimientos exagerados, dificultad para recordar y otros síntomas compatibles con toxicidad. Niveles de a 0,3% BAC pueden dar lugar a confusión, mareos, dificultad para hablar, intoxicación severa, alteraciones del estado de ánimo, incluyendo introspección, agresividad o afecto creciente, y una disminución de la capacidad de sentir dolor. Incluso los BACs más altos, hasta el 0,4%, pueden provocar estupor, incapacidad con pérdida de la sensibilidad, letargia severa, siendo difícil de despertar, y episodios de consciencia e inconsciencia. Finalmente, cuando el nivel BAC de la sangre se aproxima a 0,50% la persona puede morir debido a una variedad de complicaciones fisiológicas tales como la disminución de los reflejos, el ritmo cardíaco lento, la respiración dificultosa, e hipotermia con disminución general de las constantes vitales, shock étílico y la muerte.

2. Tiempo durante el cual el alcohol se ingiere.

La ingesta rápida de alcohol tiene como resultado inmediato una cantidad mayor de alcohol en el estómago y el intestino delgado. Esto produce un mayor gradiente de alcohol y una mayor absorción en la corriente sanguínea y por lo tanto en la distribución en los tejidos, incluyendo el cerebro. Si se toma alcohol más rápido de lo que se metaboliza (1/3 oz a 1/4 oz. /por hora en una persona promedio), entonces el BAC continúa aumentando.

3. El uso de otros fármacos con alcohol.

La utilización de otros fármacos al mismo tiempo que el alcohol puede resultar en el aumento de los efectos del alcohol. Esta interacción puede producirse de varias maneras incluyendo la mejora de la absorción y distribución de alcohol, la acción sobre los mismos sistemas químicos en el cerebro con el alcohol, y / o ralentizar el metabolismo del etanol a través de la competencia en el hígado por enzimas que lo metabolizan e incluso daños en el hígado e hipofunción hepática.

4. Historial de consumo.

La historia anterior influye en la determinación de los efectos del consumo de alcohol actual. Muchas veces, dependiendo de la cantidad y el momento de consumo de alcohol previo, la persona puede desarrollar una tolerancia. La tolerancia al alcohol puede ser definida como la necesidad de mayor cantidad de alcohol para producir el mismo efecto. Por lo tanto, una persona que ha desarrollado tolerancia va a necesitar más alcohol para producir

algunos de los mismos efectos que el individuo con umbral de tolerancia más bajo. Cabe señalar que no todos los sistemas de comportamiento subyacente orgánico permiten el desarrollar tolerancia a la misma velocidad. Además de la tolerancia, es probable que se produzcan mayores daños oxidativos y derivados del consumo (tisulares) especialmente en lo relativo al cerebro y al hígado. En estos casos la respuesta al alcohol puede ser diferente a la que originalmente se poseía con incremento de las respuestas y acción metabólica prolongada, ya que el hígado no puede metabolizar el etanol rápidamente y se ralentiza exageradamente esta función.

5. Estado físico del individuo.

El estado físico de una persona puede ser un determinante y muy importante a la hora de establecer su grado de respuesta al alcohol. Como se menciona en el punto número cuatro, si una persona tiene una insuficiencia hepática, a continuación, el metabolismo del etanol se verá perjudicada por lo tanto potenciará y / o prolongará la acción alcohólica. Además, el estado nutricional de la persona puede ser un determinante importante de este tipo de acción y los mecanismos que la acompañan. La comida en el estómago competirá con etanol para su absorción en el torrente sanguíneo. Es bien sabido que el alcohol compite e influye en el procesado de los nutrientes en el cuerpo. En la medida en que un cuerpo bien nutrido es capaz de responder a las demandas cotidianas de la vida, la extensión de la desnutrición puede determinar el alcance y la magnitud a la que el cuerpo puede responder a alcohol.

6. Genética del individuo.

El perfil genético de un individuo es un factor determinante en la respuesta de éste frente al alcohol. Hay varios ejemplos importantes de cómo la genética influye. Una cierta parte de la población asiática lleva modificaciones de las enzimas responsables del metabolismo de alcohol, como se ha manifestado con anterioridad, de modo tal que la bebida provoca que estos individuos desarrollen síntomas diversos como enrojecimiento de la cara y se sientan muy enfermos o con irrefrenables náuseas tras consumir. Las mujeres son generalmente más sensibles que los hombres a la misma cantidad de alcohol debido a las diferencias en el metabolismo y las necesidades que el organismo femenino posee con respecto a la cantidad de agua corporal.

Los hijos de individuos/as alcohólicos son mucho más propensos a convertirse en personas alcohólicas. Muchas clases de animales son más

sensibles al alcohol que otras, y los animales que han sido criados de modo que desarrollaran preferencias por el alcohol, suelen dormir más tiempo después de la administración de etanol, y tener síntomas mucho más graves durante los experimentos de retirada del alcohol.

7. Estado de ánimo y estructura psicológica.

El uso de alcohol tiende a potenciar el estado de ánimo del consumidor. Por lo tanto, si uno está triste, el alcohol puede hacer que esté más triste aun. Si es feliz, el alcohol puede hacerle más feliz. La estructura psicológica de un individuo llega a ser importante ya que el alcohol puede disminuir algunos controles, que mantienen a la persona que funciona bien en circunstancias normales. La pérdida de esos controles puede dar lugar a dificultades tales como la agresión y otros comportamientos no deseados.

8. Medio ambiente.

El medio ambiente en el que una persona bebe es un determinante importante de los efectos del alcohol. Por ejemplo, beber en una fiesta y frecuentar estas, a menudo hará que la persona se vuelva más festiva. Un buen ejemplo de esto es el comportamiento de los miles de personas que asisten a los conocidos como botellones habitualmente y que se repiten de manera constante durante fines de semana, vacaciones escolares o universitarias, y otras jornadas festivas. Se trata esencialmente de una práctica cuyo objetivo es el consumo sin control con lo que el comportamiento de las personas y el nivel de energía con la que se consume se potencia por el grupo.

DAÑOS DERIVADOS DEL CONSUMO EN LOS TEJIDOS ORGANICOS NOBLES: EL HIGADO.

Hígado: Una asociación entre el consumo de alcohol y la enfermedad de hígado se conoce desde hace más de 200 años (Smart y Mann, 1992). De hecho, la causa más común de enfermedad y muerte por enfermedad hepática es el consumo de alcohol a largo plazo (Centro Nacional de Estadísticas de Salud, 1994). Dado que el hígado es el órgano principal del metabolismo del alcohol, no es sorprendente que es particularmente susceptible a la lesión relacionada con el alcohol. La lesión en el hígado derivada del consumo a largo plazo al parecer proviene no sólo de los efectos del etanol, sino también de los productos peligrosos generados en el metabolismo del etanol.

Estos incluyen acetaldehído y moléculas altamente reactivas llamadas radicales libres. (Los radicales libres son un grupo de elementos o átomos por lo general pasan intactos de un compuesto a otro, por lo tanto sin combinar. Por lo general son elementos de corta duración y altamente reactivos).

El Hígado normal

Dado que el hígado es el órgano más grande del cuerpo (aprox. 3,3 libras) y una de los más importantes involucrados en una serie de procesos importantes, tiene reservas considerables y es capaz de regenerarse a sí mismo. Por lo tanto, un daño limitado al hígado puede pasar desapercibido y el historial de consumo, necesita ser bastante sustancial para que se produzca daño.

Con respecto al alcohol, esto significa tomar grandes cantidades de alcohol durante muchos años. Se ha estimado (Mazey et al., 1988) que en los hombres la dosis necesaria sería 600 kilogramos tomadas crónicamente. Esto equivale a 72 onzas de cerveza, 1 litro de vino o 5 o 6 bebidas estándar (1,5 oz) diarios durante 20 años. Para las mujeres, la cantidad necesaria sería la cuarta parte de esto se debe a las diferencias de género en la capacidad de "manejar" el alcohol.

Hay tres categorías principales de daño hepático (French et al, 1993) a partir de la ingestión de alcohol, que se suele considerar como una progresión en la severidad, sin embargo este no es siempre el caso. Estos son:

1. Hígado graso - hígado graso significa disposición de grasa en el hígado. Esto puede ocurrir después de la sesión de beber como un solo y después del consumo crónico. El hígado graso es reversible y no suele llevar a problemas hepáticos más graves.

2. Hepatitis alcohólica - "Este trastorno se caracteriza por la inflamación y destrucción del hígado". El hígado puede tener tejido cicatricial. Los síntomas pueden incluir fiebre, ictericia y dolor abdominal. La condición puede ser fatal, pero puede ser reversible si se deja de beber. Ocurre en el 50% de los bebedores.

3. La cirrosis alcohólica - Esta es la forma más avanzada de la enfermedad hepática y se diagnostica en el 15 a 30% de los bebedores. Entre el 40 y el 90 por ciento de los 26.000 cirrosis forma anual las muertes relacionadas con el alcohol son. (Dufour et al, 1993). La cirrosis se caracteriza por tejido cicatricial extensa (fibrosis) que endurece los vasos sanguíneos y distorsiona la estructura interna del hígado. La cirrosis produce un mal funcionamiento de otros órganos del cuerpo tales como el cerebro y los riñones.

El Riñón.

Las principales funciones de los riñones son para regular el volumen y la composición de los fluidos y electrolitos en el cuerpo. Ellos ayudan en el suministro de nutrientes a las células del cuerpo y en la limpieza de los desechos celulares, así como proporcionar condiciones estables para las células para funcionar. Las sustancias reguladas por los riñones incluyen agua, sodio, potasio, calcio y fosfato en los fluidos (líquidos extracelulares) que rodea las diversas células. Además los riñones regulan el equilibrio ácido-base que es importante en mantener la estructura celular, la permeabilidad, y la actividad metabólica.

Además, los riñones producen hormonas que influyen en numerosos procesos fisiológicos. Debido a su implicación en todos estos importantes procesos corporales, el alcohol tiene el potencial de influenciar y / o en peligro estas funciones de los riñones y por lo tanto tiene el potencial para inducir consecuencias graves para el funcionamiento del organismo.

¿Cómo funciona el alcohol etílico en el riñón a la hora de producir alteraciones electrolíticas?

Como con la mayoría de los órganos en el cuerpo hay una serie de procesos de regulación que permiten al riñón funcionar normalmente y de manera óptima, por lo que el alcohol etílico puede perturbar estos controles. Los efectos precisos dependen de la cantidad de alcohol tomada y el tiempo durante el cual se consume. El alcohol se ha demostrado que cambia la estructura y la función del riñón y deteriora su capacidad de regular el volumen y la composición de líquidos y electrolitos en el cuerpo.

Los cambios macro y microscópicos en el riñón incluyen alteraciones en la estructura del glomérulo, inflamación o agrandamiento (nefromegalia) del riñón, y el aumento del número de células con grasa, proteína y agua. Estos efectos alteran la capacidad de los riñones para funcionar normalmente.

La tasa de flujo de sangre a través de los riñones es un determinante de la cantidad de filtración de la sangre y la absorción de sustancias de la sangre que puede tener lugar. Diversos efectos de alcohol se han reportado incluyendo tanto el aumento y disminución del flujo sanguíneo. Estos efectos parecen estar relacionados con el hecho de que la persona también tenía enfermedad en el hígado y en modelos animales que la especie del animal en los que se utilizó.

El alcohol, influye además en el equilibrio electrolítico y tiene implicaciones importantes para el funcionamiento satisfactorio de las células del cuerpo. Como un primer ejemplo, las células del cerebro y de las neuronas en particular son altamente dependientes de las cantidades adecuadas de sodio, potasio, cloruro y calcio que están disponibles. La interrupción en el flujo correcto y la disponibilidad de estos electrolitos altera la capacidad de las neuronas para la función que conduce a modificaciones en el comportamiento y la capacidad del cerebro para regular otros procesos corporales.

Efecto de alcohol etílico sobre los electrolitos.

Bajo nivel de sodio (hiponatremia ingesta masiva de solutos sin líquido (cerveza).

Bajo nivel de potasio (hipopotasemia) Deficiencia dietética, las pérdidas gástricas, las membranas con fugas, cambios de extracelular al intracelular.

Bajo nivel de fósforo (hipofosfatemia) Deficiencia dietética, mala absorción, aumento de la captación celular.

Nivel bajo de magnesio (hipomagnesemia) Deficiencia dietética, malabsorción, deficiencia de fósforo.

El alcohol etílico puede inducir el flujo de orina porcentual. Como resultado de estas pérdidas de fluido de las concentraciones de electrolitos en la sangre pueden cambiar y puede ser dramático, particularmente en los casos de pérdida extrema de agua. Alcohol etílico parece afectar a una hormona llamada hormona anti-diurética, que induce el riñón para conservar los fluidos. Esto efectivamente concentra la orina. El etil-alcohol disminuye la capacidad del cuerpo para concentrar la orina, por lo tanto promueve la pérdida de agua en lugar de permitir que el agua sea absorbida nuevamente en el cuerpo. Como resultado de esto, los niveles de electrolitos en la sangre también aumentan debido a la menor cantidad de agua que permanece adentro.

El adecuado equilibrio ácido-base (es decir, la concentración de iones de hidrógeno) es crucial para el buen funcionamiento de la mayoría de las reacciones metabólicas del organismo. Los riñones desempeñan un papel importante en la regulación de la acidez, por lo tanto la velocidad a la que los procesos metabólicos proceder. Ejemplos de daños derivados del consumo de alcohol y relacionados con alteraciones ácido-básicas incluyen en los bajos niveles de fosfatos, que pueden resultar en la hiperventilación durante la abstinencia de alcohol y

los casos de alcalosis (baja acidez), que puede ser el resultado de fuertes vómitos después de beber en exceso. La enfermedad conduce a pérdidas de líquido, sales incluyendo el sodio y el ácido-gástrico

EFFECTOS PRIMARIOS O AGUDOS DERIVADOS DEL CONSUMO DE ALCOHOL (METABOLICO).

Los efectos primarios de naturaleza aguda derivados del consumo de alcohol tienen como resultado la alteración de las cifras proporcionales (ratio) entre la NADH/NAD⁺ como consecuencia de la reacción catalizada de ADH y ALDH. Los efectos agudos resultantes del metabolismo del alcohol etílico, se deben además a la interacción entre el acetaldehído y su conformación con proteínas, ácidos nucleicos y otros elementos sobre los que el alcohol ejerce impacto y que desemboca en una incapacidad de estos componentes o compuestos para desarrollar sus funciones operativas normales. La consecuencia secundaria, es la generación de un campo deficitario de oxígeno, es decir un campo hipóxico, esencialmente en el hígado y la formación subsiguiente de moléculas contenedoras/portadoras de una alta concentración de oxígeno reactivo, que son potencialmente lesivas de los componentes celulares y de la función celular por ende. A estas moléculas se les denomina ROS por sus siglas en inglés que se compadecen con el nombre de Reactive Oxygen Species o Especies Oxigénicas Reactivas).

Además de lo expuesto, una alteración de la ratio expresada con anterioridad, acarrea como consecuencia, un impacto en el estado redox de la célula, que se va a ver seria y gravemente alterado como consecuencia del metabolismo del alcohol. Estas alteraciones del status redox celular, se traducen directamente en una mayor o menor afectación del nivel de expresión de ciertos genes. Para comprender estos tan solo hace falta volver nuestra atención hacia las dietas hipocalóricas. En estas dietas, se ha comprobado que una reducción en la ingesta de comida provoca que los niveles de NAD⁺ actúen como sensores reguladores de la actividad de ciertos genes. La Activación de esos genes, en retorno, se ha demostrado que están relacionadas con el aumento de la esperanza de vida de ciertos organismos. Además, las redes de genes modificados NAD⁺ han sido efectivos en la reducción de la incidencia de procesos y enfermedades derivadas del envejecimiento como la diabetes, el cáncer, inmunopatías, y trastornos cardiovasculares, por tanto, las alteraciones de la ratio NADH/NAD⁺ y más concretamente las reducciones NAD⁺ atraen como resultado del metabolismo del etanol, un expresión defectuosa o negativa de las redes genéticas que promocionan y salvaguardan la salud celular.

Por otro lado, el NADH producido por la ADH y ALDH se oxida en la mitocondria por medio de una vía que denominamos fosforilación oxidativa, para la cual se precisan elevados niveles de oxígeno, por lo que el hígado ha de detraer de la sangre niveles mucho mayores de oxígeno de los que normalmente precisa, en aras de poder adquirir electrones de la NADH. Así se ha demostrado que este requerimiento de oxígeno, se completa gracias a la acción secuestradora del hígado, concretamente de sus células nobles, los hepatocitos, y más concretamente de aquellos que se encuentran más próximos a la arteria supletoria de oxígeno intrahepático, lo que invariablemente resulta en episodios hipóxicos (o menor cantidad de oxígeno disponible) para otras regiones del hígado. En pruebas de laboratorio hemos comprobado que los hepatocitos próximos a la región venosa saliente del hígado, por la que sale la sangre depurada del mismo, es la más afectada por estos episodios hipóxicos derivados de la gran demanda de oxígeno realizada por los hepatocitos peri-arteriales. Así los hepatocitos peri-venosos son los primeros en mostrar evidencias derivadas de los daños de un consumo de alcohol crónico, a la vez que son indicadores claros del tipo de consecuencias celulares y tisulares que la hipoxia inducida por el metabolismo del alcohol posee.

Adicionalmente a esta demanda directa de oxígeno, el consumo de alcohol y su metabolismo, de manera indirecta incrementa la necesidad de oxígeno en las células de Kupffer, un tipo de células inmunológicas especializadas que se encuentran en el hígado. Así cuando estas células se activan como respuesta al consumo de alcohol, liberan diferentes moléculas estimulantes como la prostaglandina E2 (PGE2) que al ser liberada tienen como resultado un incremento en la actividad metabólica de los hepatocitos y por tanto un mayor consumo de oxígeno, contribuyendo de este modo, de manera indirecta, al la producción y en su caso, la perpetuación del fenómeno de la hipoxia.

Tanto el acetaldehído producido por la reacción de la ADH como las ROS producidas a través de la oxidación de la CYP2E1 interactúan con las proteínas y otras biomoléculas dentro de la célula para formar adductos estables e inestables. El acetaldehído interactúa primariamente con ciertos aminoácidos presentes en las proteínas, a pesar de que no todos los aminoácidos son igualmente sensibles o susceptibles de verse afectados por la presencia y formación de estos adductos de acetaldehído, resultando así, como más perjudicados y susceptibles la Lisina, Cisteína y ciertos aminoácidos aromáticos. Estos incluyen proteínas halladas en las membranas de las células rojas sanguíneas, lipoproteínas, hemoglobina, albumina, colágeno, tubulina, algunas citocromas como la

CYP2E1, y otras. Como ejemplo, diremos que la formación de adductos con hemoglobina podría resultar en una incapacidad de ligando de oxígeno en la célula y su transporte. Por ejemplo la albúmina, es una proteína importante en la sangre con una importante función a la hora de transportar los ácidos grasos desde el tejido adiposo, y por lo tanto, una alteración en la función de la albúmina, resultaría de inicio en la incapacidad de que ciertos elementos energéticos derivados del proceso oxidativo de los ácidos grasos que se transportan desde el tejido adiposo, no llegaran de modo correcto a la célula. Por otro lado, la tubulina, es responsable de la formación de microtúbulos necesarios para el transporte intracelular y la división celular, por lo que una alteración de esta naturaleza significaría un impacto ostensible en esta función. De igual forma, proteínas como el colágeno, son de las más abundantes en el organismo dada su implicación y necesidad en la formación de la mayor parte del importante y abundante tejido conectivo.

Los adductos de acetaldehído-lisina, por ejemplo, pueden contribuir indirectamente al daño hepático al ser reconocidos de modo inmediato por el organismo como elementos extraños gracias a una reacción de respuesta inmunológica secuenciada por una producción importante de anticuerpos, cuya presencia se ha demostrado siempre que existen evidencias de un consumo continuado de alcohol. De este modo, los hepatocitos que contienen este tipo de adductos, son destruidos mediante una reacción inmunológica mediada anticuerpo-dependiente. Este proceso es conocido o denominado hepatotoxicidad inmuno-mediada o citotoxicidad mediada celular anticuerpo-dependiente. Los adductos formados por la interacción del acetaldehído con las membranas eritrocitarias se asocian con la macrocitosis inducida por etanol un trastorno caracterizado por los elevados niveles de eritrocitos en la sangre, y así a una macrocitosis acompañada de ciertos otros parámetros, se considera un marcador del abuso de alcohol. El acetaldehído puede formar adductos con las denominadas aminas biógenas como los neurotransmisores dopamina y serotonina, por lo que sin duda, estos compuestos, (adductos) están ejerciendo ciertos efectos de tipo farmacológico sobre el sistema nervioso también.

El otro elemento importante a tener en cuenta, derivado del metabolismo del alcohol, es la generación de ROS que desemboca en la peroxidación lipídica. La peroxidación lipídica inducida por etanol se asocia con la formación de un compuesto denominado malondialdehído (MDA) y el 4-hidroxi-2-nonenal (HNE), ambos susceptibles de conformar adductos con proteínas. El acetaldehído y la MDA juntos, pueden reaccionar con proteínas para formar un adducto proteico MDA-Acetaldehído que

denominamos MAA. Al igual que los adductos acetaldehído-amina, los adductos de acetaldehído-peroxilípido pueden actuar como inductores de respuestas inmunológicas cuyo resultado primario es la formación de anticuerpos. Otros como el MAA inducen respuestas inflamatorias y procesos en las células endoteliales y estrelladas del hígado, y por tanto, es forzoso concluir, en que existe una estrecha relación entre la producción de MDA y HNE y la formación de adductos MAA que acarrea de manera consiguiente un desarrollo de la enfermedad hepática.

El metabolismo del etanol a través del proceso CYP2E1 adquiere como resultado un incremento significativo en la producción de ROS incluyendo superóxido, peróxido de hidrógeno y radicales hidroxilo. La producción de ROS se asocia de modo directo con el cáncer, la arterioesclerosis, diabetes, envejecimiento, inflamación, artritis y otros procesos dolorosos y dañinos. La célula regula y combate la presencia y producción de ROS mediante diversos sistemas de defensa entre ellos, mecanismos de protección que precisas de la intervención de una importante cantidad de elementos antioxidantes como el glutatión, GSH, y otros. En condiciones normales, el equilibrio entre sustancias antioxidantes y ROS, es un fenómeno presente en la célula, pero cuando este equilibrio se ve perturbado por cualquiera de los eventos mencionados con anterioridad, y esencialmente, cuando la producción de ROS derivados de la oxidación del etanol se incrementa de modo severo a través de la inducción de la CYP2E1 y/o por la activación de las células de Kupffer en el hígado, la incapacidad para luchar y mitigar este fenómeno, entre otros esfuerzos realizados por el organismo, tienen como primer resultado, un incremento anómalo y generalmente grave del estrés oxidativo celular.

EFFECTOS SECUNDARIOS O CRONICOS DEL METABOLISMO DEL ALCOHOL.

Además de los efectos negativos de una ratio NADH/NAD⁺ alterada en la gluconeogénesis hepática, la oxidación de los ácidos grasos también se recude ya que este proceso requiere la presencia de NAD⁺ como cofactor. De modo concordante con la oxidación reducida de los ácidos grasos, se ve aumentada la síntesis de los mismos, además de la producción masiva de triacil-glicérido en el hígado.

A nivel mitocondrial, la producción de acetato a partir del acetaldehído, acarrea como consecuencia niveles incrementados de acetyl-CoA, necesario para la síntesis de los ácidos grasos, La reducción del NAD⁺ citosólico tiene como consecuencia una reducción de la actividad del glicerol-3-fosfatodehidrogenasa cuyo resultado es un

incremento a su vez de los niveles de glicerol-3-fosfato que es el elemento central en la síntesis de los triglicéridos. Cualquiera de estos procesos, acarrear como resultado el vertido y depósito de grasa ácida en el hígado en lo que se denomina trastorno o síndrome del hígado graso al que acompaña un excesivo nivel de lípidos en la sangre, al que nos referimos como hiperlipidemia.

En general se describen, dado que los procesos de metabolismo de la ADH ALDH tienen lugar en el hígado mayoritariamente, daños primarios y secundarios producidos en este órgano, como principal afectado por estos procesos. Sin embargo, la vía metabólica del CYP2E1, aparece presente en numerosos tejidos como el cerebro, el pulmón, y en la sangre, por lo que otros muchos tejidos y órganos pueden verse igualmente afectados, y de hecho, así resultan. Los efectos perjudiciales asociados al metabolismo del alcohol inducido por la CYP2E1, se hallan relacionados principalmente con la producción de ROS, especialmente radicales superóxido e hiroxil, En el hígado por ejemplo, el fenómeno derivado del metabolismo por esta vía, juega un importante papel en el desarrollo de cáncer hepático secundario a alcoholismo.

El consumo continuado, en el sentido de la cronicidad, de etanol y el metabolismo del alcohol, afectan igualmente en modo negativo a las demás rutas metabólicas que nuestro organismo posee, contribuyendo de ese modo a la miriada de síndromes y trastornos que con frecuencia van apareciendo de manera gradual y se encuentran en el individuo alcohólico y que van desde el hígado graso y síndromes asociados como NAFLD y NASH (NON ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE y NON ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS), hiperlipidemia, acidosis láctica, ceto-acidosis, hiperuricemia, etc. Los primeros estadios secundarios a daño hepático derivado del consumo de alcohol vienen representados por la aparición de un hígado graso seguido de inflamación, apoptosis, fibrosis y finalmente cirrosis.

El consumo crónico de bebidas alcohólicas se relaciona de modo significativo con el riesgo de desarrollo de otras enfermedades letales como el cáncer de esófago y de la cavidad oral tanto como del temible cáncer hepático. Como se ha mencionado, el metabolismo del alcohol promueve la producción de acetaldehído y la aparición de ROS lo que acarrea una enorme cantidad de daños derivados de la disrupción celular asociada con estas ROS, incluido el cáncer.

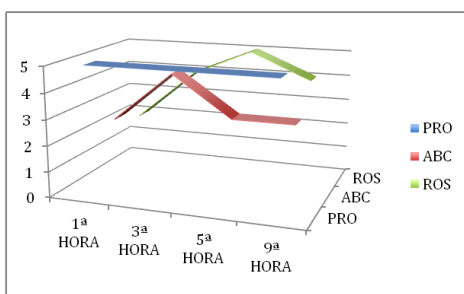
ESTUDIOS COMPARATIVOS

Se han realizado estudios en ratones Sprague-Dawley, relativos a índice de absorción, metabolismo y eliminación así como mediciones de las concentraciones de alcohol en sangre y otras pruebas complementarias de determinación de presencia de elementos compuestos en el hígado en la comparativa entre alcoholes no tratados y otros tratados con el sistema de reacción micro-alcohólica M.A.R.S.®.

1. Disminución del Efecto Pernicioso Básico del alcohol en términos comparativos.

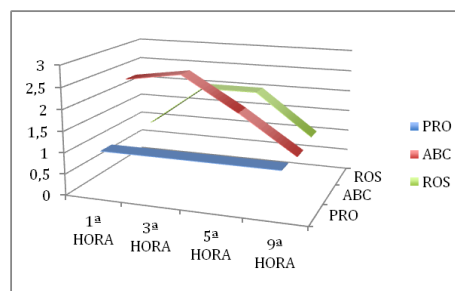
Se tomaron 15 ratones a los que se les administraron series diferentes de bebidas alcohólicas y otros etil-alcoholes mediante perfusión gástrica. En un primer grupo se realizaron mediciones de concentración de alcohol en sangre a diferentes horas tanto como la capacidad de generación de ROS in vivo y el potencial redox mostrado por el alcohol durante las mismas horas.

En el *alcohol no tratado*, no se apreciaron variaciones en el PRO que se mantuvo por encima de 500 de manera constante durante toda el tiempo de disponibilidad de los alcoholes, registrándose caídas significativas a partir de la 6^o hora de ingesta y hasta la 9^o hora en cuanto a la concentración de alcohol en sangre, así como una caída menos significativa de la producción de ROS a partir de la 6^o hora desde la ingesta. (TABLA 1)



Por otro lado, *en alcohol tratado* con M.A.R.S. se observaron cambios significativos tanto en el potencial redox que descendió hasta +100 y se mantuvo estable durante la vida disponible del producto, reduciéndose así la posibilidad de daños oxidativos ácidos en el organismo, al

tiempo que la concentración de alcohol en sangre, si bien aumentó relativamente con respecto a la no ingesta, no llegó en ningún momento a los niveles del alcohol no tratado, apreciándose además una caída significativa en los valores de concentración a partir de la 3^a hora con un descenso muy drástico desde la 5^a hora en adelante. Lo mismo ocurrió con la generación de ROS, que si bien alcanzó durante el lapso de tiempo transcurrido entre la 2^a y 3^a hora su cota más alta, a partir de la 6^a hora sufrió un drástico retroceso en términos absolutos. (TABLA 2)



2. Adicionalmente, han sido estudiados los niveles de alcohol deshidrogenasa tipo 1 y de acetaldehído deshidrogenasa en fracciones secuenciales y se han comparado con la cantidad en el tejido hepático de los niveles de aspartato amino-transferasa y alanin-aminotrasferasa en tratados y no tratados, observándose significativas reducciones en las 24 horas subsiguientes al consumo. (TABLA 3)

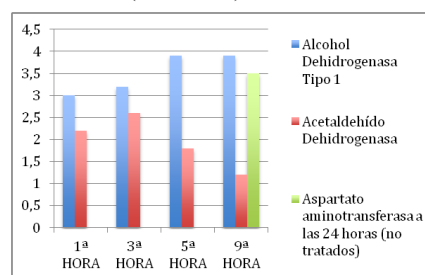


TABLA 4.

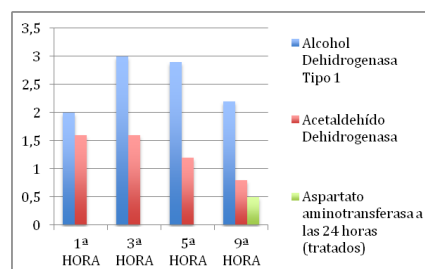


TABLA 4.

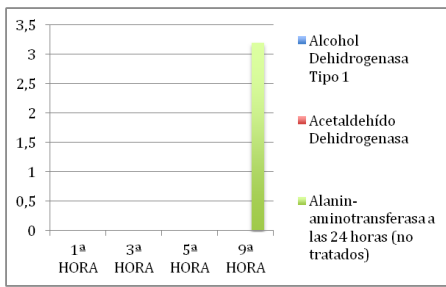
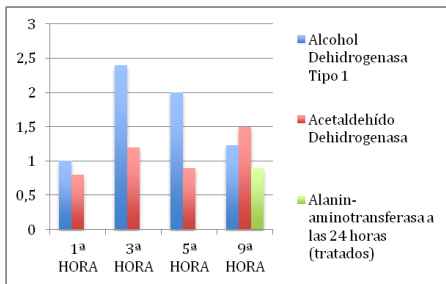


TABLA 5.



©2011 · JM Lopez *et al.* All rights reserved

José M. López *et al.* on behalf of The ND Pharma & Biotech Co. Todos los derechos reservados. Prohibida la reproducción total o parcial de la presente publicación y/o sus contenidos, por cualquier medio físico, electrónico, reprográfico, incluyendo pero no limitándose a todos los disponibles tecnológicamente incluso la transmisión oral y manuscrita, sin el permiso escrito del propietario de los derechos.