



Nº 711. Conferencia

EI ALCOHOLISMO: PANORÁMICA ACTUAL DE ESTA TOXICOMANÍA

Liana Yanet Rojas Rodríguez^[1], Aleida Herrera Batista^[2]

(1) Facultad de Ciencias Médicas Enrique Cabrera CUBA

(2) Instituto Superior de Ciencias Básicas y Preclínicas Victoria de Girón. CUBA

RESUMEN

El alcoholismo constituye la más relevante de las toxicomanías. Representa un alarmante problema de salud. Trae aparejado el deterioro del individuo, la familia y la sociedad. En su etiología se involucran diversos factores: dependientes del medio, psicológicos y genéticos. Recientes investigaciones muestran algunos genes relacionados con la predisposición al alcoholismo y al daño hepático. Por otra parte se hace referencia al aumento de las especies reactivas del oxígeno y a su participación en el daño tisular, así como a la participación de la apoptosis en esta enfermedad. En la literatura se describen las alteraciones histopatológicas en el hígado de los bebedores. Diversos son los estudios experimentales que plantean las alteraciones tisulares y celulares así como abordan el conocimiento de los mecanismos involucrados en su aparición. Con esta conferencia pretendemos mostrar algunos aspectos generales del alcoholismo haciendo énfasis en los factores sociales, y genéticos que vinculados al mismo aparecen en estudios recientes, mostrar la participación del estrés oxidativo, así como exponer el daño histopatológico presente en el hígado como órgano diana del metabolismo del alcohol y las alteraciones tisulares hepáticas encontradas en estudios experimentales realizados en nuestro laboratorio.

INTRODUCCIÓN

La humanidad ha estado vinculada al alcohol a través de toda su historia. La ingestión de este tóxico se describe como la primera enfermedad y el segundo problema social recogido en la Biblia después del homicidio de Caín. (1, 2)

Pero fue hasta 1849 que se instauró el término de alcoholismo por Magnus Huss, incluyendo esta toxicomanía en el ámbito médico. (2)

Su uso se desarrolló a partir de dos modalidades: como parte de las celebraciones religiosas y como uso profano colectivo asociado a las relaciones interpersonales y durante las festividades. (1, 3, 4)

La palabra alcohol proviene árabe al-kuhl (esencia o espíritu), un producto de la fermentación de las sustancias vegetales. (3, 4)

Es una droga, entendiendo como tal "toda sustancia de origen natural o artificial, con efectos psicoactivos, cuyo consumo frecuente conduce a la tolerancia y dependencia con la determinación de efectos nocivos sobre el sujeto, la sociedad o sobre ambos". (5)

La ingestión de sustancias nocivas se remonta a los albores de la humanidad. En el caso del alcoholismo surge como fenómeno social tras la aparición de la alfarería 10 000 años atrás, ya que la misma permitió que el hombre pudiera contar con depósitos adecuados para almacenar el tóxico. (2, 6)

Al relatar las crónicas de colonización del continente Americano se refleja la ingesta de bebidas fermentadas entre los aborígenes en los ritos religiosos. (1)

Reconocer al alcoholismo como enfermedad ha sido para algunos un problema. La literatura revisada, hace referencia a dos de las definiciones más conocidas internacionalmente: La primera del autor Jellinek, quién incluía en esta categoría todo uso de bebidas alcohólicas que causase daño de cualquier tipo al individuo, a la sociedad o a ambos. La segunda, fue establecida por el comité de expertos de la OMS y plantea que el alcoholismo es un trastorno conductual crónico que se manifiesta por repetidas ingestas de alcohol, excesivas respecto a las normas dietéticas y sociales de la comunidad y que acaban interfiriendo la salud o las funciones económicas y sociales del bebedor. (2, 7, 8)

Para diagnosticar a un paciente como alcohólico se tiene en cuenta dos criterios importantes: El tóxico, expresado por cualquier tipo de daño biológico, psicológico o social, y el criterio determinista relacionado con la pérdida de libertad ante el alcohol, que en la práctica se manifiesta por la incapacidad para abstenerse, incapacidad para controlarse cuando se comienza a beber, y en la necesidad de esta droga para satisfacer las exigencias de la vida. (2, 4)

Ambos criterios son aplicables al alcoholismo primario. Existen otras formas de alcoholismo, como es el caso del alcoholismo secundario a otras enfermedades subyacentes que lo preceden tales como la esquizofrenia, demencia, personalidad antisocial u otras manifestaciones psicológicas. (2, 4)

La ingestión frecuente de esta droga se ha ido incorporando de forma conciente al estilo de vida de muchos grupos poblacionales y, en estos momentos, constituye un problema de salud a nivel mundial (1) que determina anualmente la pérdida de 58 millones de años de vida útil por invalidez y muertes evitables. (8)

Datos epidemiológicos revelan, con excepción de los países de cultura islámica e hindú, que el 70% de la población mundial consume alcohol en alguna cantidad y que de ellos, uno de cada diez, se convierte en alcohólico. (6) Por su parte, la situación en América Latina es alarmante, con la existencia actual de unos 40 millones de alcohólicos. (2)

La repercusión económica anual de estos comportamientos ante las drogas permite realizar estimados, en países desarrollados, que alcanzan cifras cercanas a los mil dólares por cada habitante mayor de 15 años y, la mitad de esa cifra, se relaciona con el uso irresponsable de alcohol. (9)

En Cuba, la prevalencia de alcoholismo, considerando el abuso y dependencia, está cerca del 5% en la población mayor de 15 años y la proporción de bebedores de riesgo esta cercana al 10%. (9, 10)

ALCOHOL Y SOCIEDAD

La repercusión social de esta droga se manifiesta no sólo en el daño que ocasiona en los consumidores, sino en el sufrimiento de la familia que vive bajo la angustia, la mentira, la humillación, la violencia, el miedo. (5, 9)

El alcoholismo es la más relevante de las toxicomanías, que prolifera en cualquier contexto sociocultural y ensombrece la vida de quienes lo consumen. (2,3)

Existe un aumento en la ingestión del tóxico por parte de los adolescentes, situación alarmante, si tenemos en cuenta que la adolescencia es una etapa vulnerable en la vida del individuo por todos los cambios que ocurren. Se plantea que los que ingieren el tóxico en edades tempranas tienen mayor riesgo de convertirse en alcohólicos que los que lo hacen en la edad adulta. (11,12)

El alcohol representa un problema mayor si se advierte que el mismo es una droga portera, que puede conducir al consumo de otras drogas. (2)

Los patrones familiares inadecuados son responsables en muchos casos de la adopción de este hábito por parte de los adolescentes, siendo cada vez menor la edad de comienzo. (1)

En un estudio realizado en Cuba, en la provincia de Camagüey, se evaluó el estado psicoafectivo de los adolescentes cuyos familiares eran alcohólicos. Se observó que la ansiedad, la necesidad de afecto, la dificultad en las relaciones interpersonales, así como el conflicto en el hogar, fueron los principales trastornos encontrados. (13)

Reportes de estudios realizados en España hacen mención a un aumento en la ingestión de alcohol por parte de la población femenina y a una disminución en la edad de comienzo de este hábito. (14)

Otro sector vulnerable de la sociedad lo constituye el adulto mayor. Se hace referencia por la literatura a que el alcoholismo es considerado el tercer principal problema de salud mental después de la depresión y la demencia en esta etapa de la vida del individuo. (1)

Tratándose esta toxicomanía de un problema que afecta al individuo de cualquier edad, sexo, y nivel cultural, el conocimiento sobre su comportamiento resulta vital.

ETIOLOGÍA DEL ALCOHOLISMO

ETIOLOGÍA DEL ALCOHOLISMO

Abordar la etiología del alcoholismo resulta menos complejo que en momentos anteriores de la historia, gracias al desarrollo científico adquirido. Sin embargo, continúa siendo un reto este conocimiento, donde se involucran factores psicológicos, genéticos, dependientes del medio, relacionados con el tóxico y los implícitos de la enfermedad, por la repercusión que ejerce en su entorno. (2)

En este contexto, donde coinciden varios elementos en la etiopatogenia, los estudios bioquímicos y genéticos ocupan un lugar relevante dentro de las investigaciones actuales. La participación de factores genéticos fue planteada con anterioridad tras observaciones realizadas. (2, 15, 16)

Resulta de interés el reporte de un estudio reciente realizado por investigadores de la Universidad Nacional de Taiwán en esa región, en el cual se hace referencia al gen GAD1 que codifica para la enzima decarboxilasa glutamato (GAD) que participa en la síntesis del ácido gamma-aminobutírico (GABA), el principal neurotransmisor inhibitor del cerebro, y ya implicado en el desarrollo de alcoholismo. (17)

Este es el primer estudio que informa de una asociación significativa del gen GAD1 con el desarrollo del alcoholismo y manifiesta que las personas con un nivel de GABA reducido (que se atribuye a una forma menos activa de GAD), podrían

tener mayores posibilidades de beber alcohol para ayudar a mantener los efectos inhibitorios que ejerce GABA. (17)

La participación genética se expone con anterioridad en estudios relacionados con el receptor GABA A y otros trabajos que se enmarcan en el rol de este receptor y su interacción con el etanol (18, 19)

Otras investigaciones analizan el aspecto genético ya involucrado con el daño hepático por alcohol. Aquí también se expone la susceptibilidad del individuo, vinculada al polimorfismo genético existente para las enzimas que participan en el metabolismo del alcohol y del acetaldehído, las que exhiben gran heterogeneidad determinada genéticamente. (15,16)

En este sentido, se analiza la influencia que tiene sobre el alcoholismo el aumento o la disminución de la actividad de las enzimas alcohol deshidrogenasa y acetaldehído deshidrogenasa. (15, 16,17)

Los polimorfismos genéticos de ADH asociados a la enfermedad hepática alcohólica traen como resultado un aumento de la actividad de la enzima, y los asociados a la enzima citocromo P4502E1 (CPY2E1) aumentan su tasa de transcripción haciendo que se incremente la producción de acetaldehído en los individuos que presentan estos polimorfismos con el respectivo aumento del daño tisular propiciado por esta molécula reactiva. (20)

El polimorfismo genético observado para la enzima aldehído deshidrogenasa trae como consecuencia una enzima inactiva que inhibe la eliminación de acetaldehído. (15, 16, 20)

En países asiáticos, donde se ha comprobado una pobre actividad de la enzima aldehído deshidrogenasa en la población, se ha observado que la ingestión de alcohol origina elevados niveles de acetaldehído en sangre provocando crisis de enrojecimiento facial e intolerancia en los consumidores como reacción al tóxico. (2, 15, 16)

Otro gen implicado es el que codifica para la enzima antioxidante Superóxido Dismutasa dependiente de Manganeso (MnSOD). Se ha reportado que en este gen puede ocurrir un cambio de bases, que trae aparejado una menor actividad antioxidante de la enzima y por lo tanto una deficiente eliminación de las especies reactivas del oxígeno. (20) Estos son algunos ejemplos de lo expuesto por la literatura acerca del polimorfismo genético y su relación con la enfermedad hepática por alcohol.

Pero no es posible aislar el aspecto genético del resto de los factores medio ambientales, que juegan de igual manera, un papel relevante en la aparición de la enfermedad alcohólica. (16)

Existen varias clasificaciones en el alcoholismo, pero la literatura revisada hace énfasis en un espectro de categorías relacionadas con el alcoholismo que se expresan desde el bebedor ocasional o discreto, el bebedor social, el de riesgo, el bebedor abusivo sin dependencia, el dependiente alcohólico que puede presentar o no complicaciones, o encontrarse en una fase final. En todo este espectro la línea que separa la normalidad de la enfermedad se encuentra entre el bebedor social y el bebedor abusivo sin dependencia. (2)

ALTERACIONES SOMÁTICAS DEL ALCOHOLISMO. EL HÍGADO COMO ÓRGANO DIANA

La repercusión somática involucra a muchos órganos y sistemas y se manifiesta de diferentes maneras, todas con deterioro de las funciones que desempeñan estos.

El metabolismo extrahepático del alcohol es escaso, excepto en el estómago donde se metaboliza una pequeña proporción. (2,16 ,20) Resulta oportuno exponer, de manera más explícita, los planteamientos encontrados en la literatura en general con respecto al hígado (en quién centraremos la exposición) y lo observado en este órgano en diversos estudios experimentales en nuestro laboratorio.

El hígado se encarga del metabolismo del alcohol mediante tres complejos enzimáticos: el sistema alcohol deshidrogenasa (ADH) localizado en el citosol; el sistema microsomal de oxidación del etanol (MEOS) ubicado en el retículo endoplasmático, y las catalasas en los peroxisomas. (2,15, 16,20)

Este metabolismo trae consigo la formación de acetaldehído el que posteriormente pierde un hidrogenión y se transforma en acetato por la acción de la enzima aldehído deshidrogenasa. (16, 20)

La participación del hígado en la detoxificación de esta sustancia xenobiótica, lo convierte en un órgano diana por excelencia de los efectos perjudiciales.

La esteatosis, la hepatitis y la cirrosis son cuadros que aparecen en este órgano como consecuencia del consumo de alcohol, todas ellas con expresión clínica del daño tisular. (1,2)

Se plantea que en la oxidación del etanol mediada por ADH se transfiere un hidrogenión desde el etanol hasta el cofactor, el que se reduce (NADH). (16) En el caso de la esteatosis se señala que el incremento de grasa intracelular es secundario al aumento de la relación NADH/NAD originada por el metabolismo del etanol, el cual estimula la lipogénesis y disminuye la oxidación de ácidos grasos, lo que conlleva a que la grasa se acumule de forma reversible en el hígado, sobre todo en forma de triacilglicéridos. Se plantea que la esteatosis puede ser un trastorno inicial como respuesta al efecto agresivo del etanol. (2,16)

Es conveniente aclarar que ante estímulos dados existe una respuesta individual, que se manifiesta en el hecho de que no todos los individuos desarrollan el daño hepático aun con ingestiones excesivas y prolongadas, por lo que la enfermedad

hepática es considerada como compleja y multifactorial. Ejemplificando esta situación la literatura reconoce el hecho de que existen genes involucrados con la progresión de la fibrosis. (20)

Por otro lado desde hace algún tiempo se viene vinculando el papel del estrés oxidativo en el daño tisular inducido por alcohol, y se considera que el mismo juega un papel protagónico. Como se conoce el estrés oxidativo se produce por un desbalance entre las sustancias prooxidantes y los sistemas antioxidantes presentes en el organismo. (22)

En el alcoholismo se señala que la enzima citocromo P4502E1 (CYP2E1) es inductora de especies reactivas de oxígeno. Lo que propicia el desequilibrio entre estas especies y el sistema antioxidante. (20)

Ejemplo del sistema antioxidante lo constituyen las enzimas MnSOD, en las que se reporta una actividad baja en correspondencia con el polimorfismo existente en el gen que codifica para esta enzima. (20)

El aumento de las especies reactivas que se observa como resultado del consumo de alcohol propicia la peroxidación lipídica, proceso que trae como consecuencia la formación de aldehídos reactivos, como el malondialdehído (MDA) y al 4 hidroxinonenal (4-HNE). (20) Estos aldehídos reactivos y el acetaldehído, producto del metabolismo del etanol, reaccionan con las proteínas en el tejido, formando los mencionados complejos o aductos que son considerados como neoantígenos capaces de provocar una respuesta inmune y conducir a los hepatocitos a la muerte celular. (16, 20)

Dichos aductos se forman a través de enlaces covalentes entre las cadenas laterales de las proteínas y la sustancia reactiva. Entre las proteínas que lo forman se encuentra la tubulina, la lipoproteína de baja densidad, el citocromo C, así como otras proteínas de la membrana del hepatocito (20,21)

Otros autores plantean que la administración de xenobióticos, con la consiguiente generación de radicales induce daño al ADN; tales afirmaciones han sido demostradas en trabajos experimentales con ratas. (23) Se expone además que las células de Kupffer pueden liberar gran cantidad de especies reactivas libres, entre ellas el ión superóxido y el hidroxilo, y esta reacción oxidativa puede dañar a las células vecinas provocando alteraciones en sus lípidos. (23) Las células de Kupffer también responden al efecto lesivo a través de moléculas proinflamatorias y antiinflamatorias. (20)

El radical hidroperóxido procedente de la lipoperoxidación produce alteraciones en la función mitocondrial constituyendo la cadena respiratoria otro blanco de los efectos dañinos de este desbalance. (23)

Lo cierto es que en el alcoholismo, la participación de las especies reactivas del oxígeno con su efecto agresor, concommita con una disminución de la maquinaria antioxidante con que cuenta el organismo, y esto provoca un mayor efecto lesivo al tejido. (16,20)

Además de lo que ocurre con el estrés oxidativo, cuando se habla de daño hepático por alcohol, se hace referencia a un proceso vinculado a distintos eventos patológicos y fisiológicos: la apoptosis, entre ellos. Los estímulos que inducen apoptosis en el alcohólico parecen ser multifactoriales, donde se incluye el estrés oxidativo ya expuesto, el aumento de la peroxidación lipídica y la sensibilización para receptores de muerte celular. (24)

Se expone que el TNF α induce apoptosis en los hepatocitos, algunos estudios plantean la existencia de polimorfismo en el gen TNF α , lo que provoca el aumento de la transcripción exacerbando, como consecuencia, el proceso inflamatorio y la apoptosis en el alcoholismo. (20)

Se plantea que los hepatocitos que contienen corpúsculos de Mallory, podrían ser eliminados por apoptosis. (24) Otro aspecto al que se hace referencia en la literatura es a que existe una exacerbación de este proceso cuando se produce una infección viral asociada al consumo de alcohol. En este caso la apoptosis podría ser el mecanismo por el cual el hígado intenta remover las células infectadas. (24)

RESULTADOS EXPERIMENTALES EN HÍGADO

Diferentes alteraciones se describen en la literatura sobre el daño histopatológico que produce el alcohol a nivel tisular y por ende su repercusión en el funcionamiento de los distintos órganos.

Sólo se hará mención a algunos de los estudios experimentales realizados en los laboratorios de la Facultad de Ciencias Médicas Victoria de Girón, donde se han estudiado y actualmente se estudian distintos órganos, con diferentes modelos experimentales, evaluando en ellos las características histopatológicas, séricas, algunos mecanismos moleculares y el posible efecto protector de algunos medicamentos.

Describiremos lo que se ha observado en el hígado de estos animales experimentales tras la administración del alcohol. Utilizando dosis de etanol de seis gramos por Kg. de peso en ratas adolescentes mediante vía oral y con cánula intraesofágica se han encontrado evidencias de los graves efectos negativos que el etanol provoca en el hígado en esta etapa de la vida de estos animales de experimentación.

En el hígado de ratas en las cuales se utiliza la cánula intraesofágica se comprobó que la esteatosis es un signo que aparece precozmente y la misma se puede calificar de moderada a severa, observándose en la mayoría de los hepatocitos de todas las zonas del lobulillo hepático. Hay que destacar que la zona perivenosa siempre resulta ser la más afectada.

Otro hallazgo histopatológico de trascendencia es la presencia de necrosis focal acompañada de infiltrado de neutrófilos y otras células inflamatorias, así como abundantes células con signos de apoptosis. Se describe además la presencia de cuerpos de Mallory, sobre todo en las células de la zona perivenosa.

Utilizando dosis menores, de tres gramos por Kg. también se reportan daños en el hígado aunque no tan marcados, aún cuando el mismo se utiliza por un tiempo más prolongado. Por lo que la dosis es un factor importante a tener en cuenta.

En otros experimentos realizados en nuestro laboratorio y utilizando al conejo, en la etapa de la adolescencia, como modelo experimental, también se han encontrado daños en los hepatocitos. Esto confirma que este animal es un modelo experimental adecuado para los estudios de los efectos del alcohol sobre el hígado. No obstante para suministrar el etanol se ha utilizado la vía oral ad libitum, y el daño tisular encontrado fue menos severo que en los estudios donde se utilizó la cánula intraesofágica como vía para suministrar el tóxico.

En algunos de estos modelos experimentales se evaluó el efecto protector de antioxidantes como el ácido fólico y se realizaron comparaciones entre animales tratados con etanol y ácido fólico con otros tratados sólo con etanol. Los resultados mostraron marcadas diferencias entre los tratados con etanol y los que recibieron el etanol y el ácido fólico, estos presentaron menos alteraciones histopatológicas, lo cual demuestra que el antioxidante utilizado posee un efecto protector contra el daño producido por el etanol. También se analizaron las variables séricas del estrés oxidativo, existiendo diferencias en el comportamiento de las mismas entre los grupos.

Otros esquemas incluyen el tratamiento con dieta rica en colesterol y el uso de etanol para evaluar los efectos sobre los hepatocitos. Se comprobó que este tipo de la dieta potencia los efectos adversos producidos por el etanol sobre el hígado.

La cantidad de información disponible rebasa la presentada en esta conferencia. Existen revisiones que exponen el alcoholismo desde puntos muy diversos y resulta difícil aunar todos los estudios, criterios, y mencionar todo lo que se conoce sobre esta enfermedad. Tanto los efectos perjudiciales que tiene en la vida prenatal como en la postnatal del individuo, por lo que sólo presentamos una síntesis de los aspectos más generales del tópico.

Un denominador común en todos los trabajos revisados es el hecho cierto que el alcohol es extremadamente tóxico y lamentablemente su uso indiscriminado es cada vez mayor en los diferentes sectores de la población a nivel mundial, lo que lo convierte en un grave peligro para la sociedad.

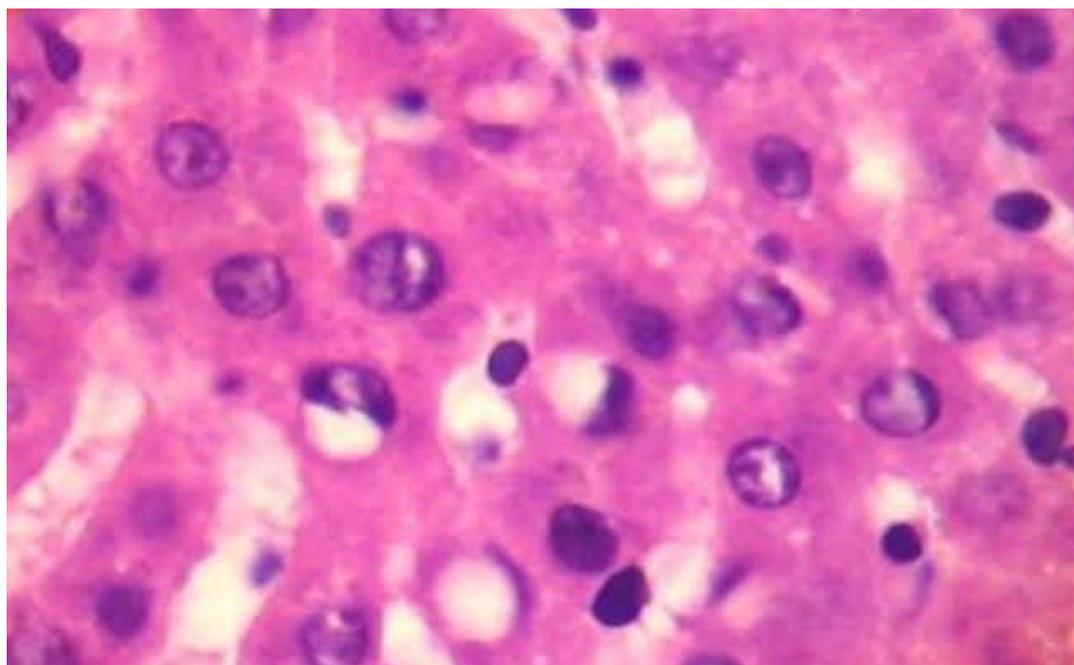


Figura 1 Fotomicrografía al microscopio óptico de hígado de rata tratada con alcohol: aclaramiento y aspecto en semiluna de algunos núcleos. Técnica de hematoxilina y Eosina

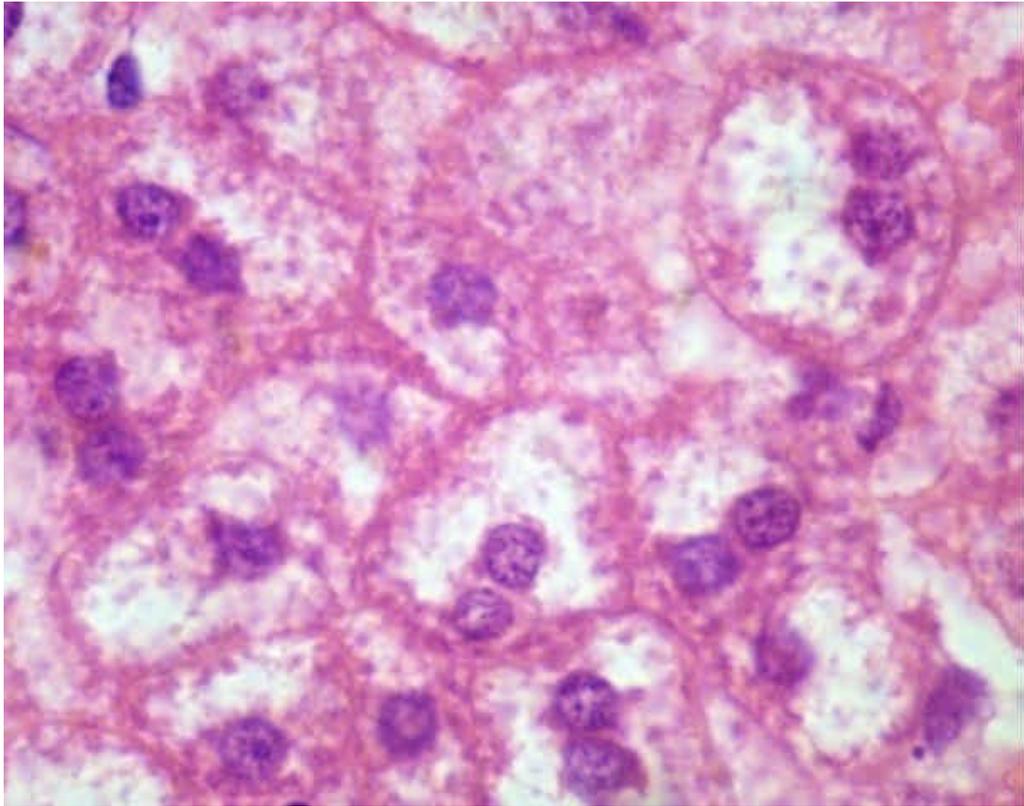


Figura 2. Fotomicrografía al microscopio óptico de hígado. Conejo tratado con etanol. En el tejido hepático se observa esteatosis severa, presencia de células binucleadas con núcleos excéntricos. Técnica de hematoxilina y Eosina.

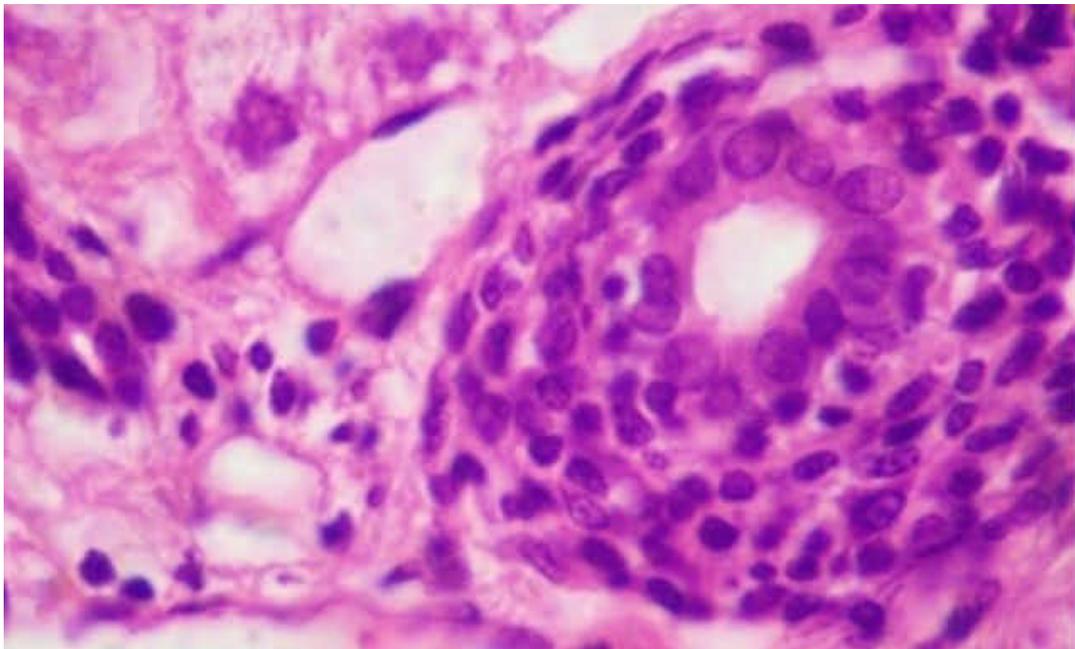


Figura 3. Fotomicrografía al microscopio óptico de hígado. Conejo tratado con etanol. En el tejido hepático se observa zona periportal con moderado infiltrado inflamatorio que rodea al conductillo biliar, con tendencia a agruparse en la periferia del conductillo. Hepatocitos con cambios de balonización citoplasmática

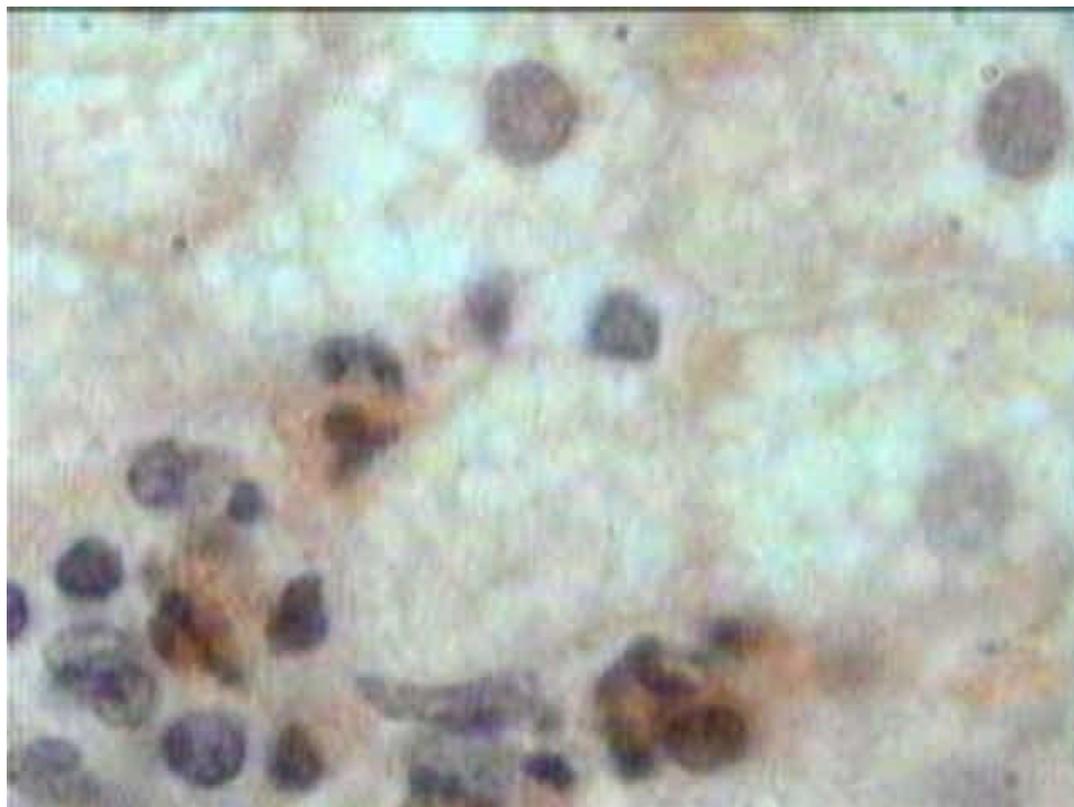


Figura 4. Fotomicrografía al microscopio óptico de hígado. Conejo tratado con etanol y dieta hipercolesterolémica. En el tejido hepático se observan Hepatocitos con signos de tumefacción, vacuolas claras, infiltrado inflamatorio mixto. Técnica de Hematoxilina y Eosina.

Agradecimientos

Agradecemos al Doctor Ricardo González Menéndez, por haber puesto a disposición de todos los profesionales de Cuba y el mundo sus conocimientos profundos sobre el alcoholismo, los libros que sobre el tema ha escrito abarcan el alcoholismo con toda la complejidad que la enfermedad encierra, y a la vez con gran maestría, de manera tal que a todos nos interesa su lectura, de la que siempre aprendemos. Agradecer de igual manera a los profesores del Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas Victoria de Girón que durante años se dedican al estudio del alcoholismo con resultados satisfactorios en la lucha contra esta toxicomanía.

Bibliografía

1. Sandoval JE, Hernández AE. Alcohol mito y realidad. Instituto Cubano del Libro. Editorial Científico Técnica 2004.
2. González Menéndez R. Alcoholismo Abordaje Integral. Editorial Oriente. Instituto Cubano del Libro 2004.
3. Campillo Motilva R, Viscay Basabe V. Caracterización del consumo de bebidas alcohólicas en los adolescentes de un consultorio médico. Rev. Cubana Med. General Integr 2003; 19(3) .
4. Hernández Reyes Vicente E, Hernández Castro Vicente H, Rodríguez Soto Danys. Caracterización del consumo alcohólico en un consultorio del médico de familia del municipio Martí. Rev Avanzada Científica 2006; 9(1).
5. Gorguet Pi M. Violencia sexualidad y drogas. Instituto Cubano del Libro. Editorial Oriente 2006.
6. Rodríguez Méndez O, Gómez García AM, Pérez Hernández Argelia, Vasallo Mantilla C, Martínez Gómez C, et al. Salud mental Infanto juvenil. La Habana: Editorial Ciencias Médicas 2005.
7. López Ramírez M, Quirantes Moreno Alberto J, Pérez Méndez JA. Pesquisaje de alcoholismo en un área de salud. Rev Cubana Med Gen Integr 2006; 22(2)
8. Hernández Reyes Vicente Enrique, Hernández Castro Vicente Higinio. Alcoholismo oculto en pacientes ingresados en el Hospital Universitario Faustino Pérez Enero _ marzo 2005. Revista Médica Electrónica 2006; 28(3).
9. González Menéndez R. Significación médico social y ético humanista de las drogas . Rev Cubana Salud Pública 2007; 33(1).
10. González Menéndez R, Martínez Hurtado M. criterios sobre significación, factibilidad y nivel de utilización de acciones antialcohólicas: resultados de un taller con especialistas cubanos. Rev. Hosp. Psiquiátrico de la Habana 2006; 3(3)
11. Philpot RM, Badanich KA, Kirstein CL. Place conditioning: age-related changes in the rewarding and aversive effects of alcohol. Alcohol Clin Exp Res 2003; 27(4):593-9.

12. Rose Richard J, Dick Danielle M. Gene-Environment Interplay in Adolescent Drinking Behavior. *Alcohol Research & Health* 2004/2005; 28(4):222-229.
13. Sánchez Cartaya M E, Ramírez Torres Ángela, González Escobar Daysy, Castellanos Valdés Elizabeth, Ojeda Rabasa Jenny. Trastornos Psicoafectivos Y Sociales En Adolescentes Con Familiares Alcohólicos. *Revista "Archivo Médico De Camagüey"* 2006; 10(1): 1025-0255.
14. Gómez Moya J. El alcoholismo femenino, una verdad oculta. *Trastornos Adictivos*. 2006; 8 (4):251-60.
15. M.D. Escarabajal. Alteraciones genéticas relacionadas con el alcoholismo. *Rev Neurol* 2003; 37 (5): 471-80.
16. Rodríguez Iglesias P. Tratamiento de la hepatitis alcohólica grave: corticoides frente a nutrición enteral. Efectos a corto y largo plazo. Universita Autònoma de Barcelona. Departament de medicina. http://www.tdx.cesca.es/TDX-1116101-44508/index_cs.html [consulta: 30 de septiembre 2004]
17. .El-Wui Loh, Hsien-Yuan Lane, Chien-Hsiun Chen, Pi-Shan Chang, Li-Wen Ku, Kathy H.T. Wang, and Andrew T.A. Cheng. Glutamate Decarboxylase Genes and Alcoholism in Han Taiwanese Men. *Alcohol: Clin Exp Res* 2006; 30(11): 1-7.
18. Howard J. Edenberg,¹ Danielle M. Dick,¹ Xiaoling Xuei,¹ Huijun Tian,¹ Laura Almasy et al. Variations in *GABRA2*, Encoding the $\alpha 2$ Subunit of the GABA_A Receptor, Are Associated with Alcohol Dependence and with Brain Oscillations. *Am. J. Hum. Genet* 2004; 74:705-714.
19. Martin Davies. The role of GABAA receptors in mediating the effects of alcohol in the central nervous system. *J Psychiatry Neurosci* 2003; 28(4):263-674.
20. Bastidas Ramírez Blanca E, Delgado Rizo V, Muñoz valle José Francisco, González Hita Mercedes, ramos Márquez Martha E, Carrillo Pérez María del carmen. Predisposición Genética a Daño Hepático por Alcohol. *Investigación en salud* 2005; VII(001):55-60.
21. Tuma DJ, Casey CA. Dangerous Byproducts of Alcohol Breakdown Focus on Adducts. *Alcohol Research & Health* 2003; 27(4).
22. Wu D, Cederbaum AI. Alcohol oxidative stress and free radical damage. *Alcohol Research & Health* 2003; 27(4):277-84.
23. Gutiérrez Salinas J, Morales González JA. Producción de radicales libres derivados del oxígeno y el daño al hepatocito. *Med Int Mex* 2004; 20(4):287-95.
24. .Schinoni María I, Paraná Raymundo. Apoptosis Y Progresión De Fibrosis Hepática En Enfermedades Del Hígado. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2006; 36(4):211-17.