



ANEXO IV

JUSTIFICACION DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EN DROGODEPENDENCIAS

MEMORIA CIENTÍFICA DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

1ª ANUALIDAD

2ª ANUALIDAD

FINAL

Número Expediente:

Investigador Principal:

María Muriach Saurí

Otros Investigadores:

Fco. Javier Romero Gómez

María Miranda Sanz

Jorge Barcia Gonzalez

José Miguel Soria

Inmaculada Almansa Frias

Samuel Asensio Alcaide

Isabel Senabre Arolas

Rosa López Pedrajas

Teresa Esteban Rojo

Violeta Sánchez Vallejo

Leticia Morales García

Raquel Carcelen González

Raquel Alvarez Nötling

Miguel Angel Beltran Viciano

Mª Victoria Sánchez Villarejo

Título Proyecto o subproyecto

Valoración del daño cerebral por el consumo crónico y agudo de alcohol / Valoración del daño sobre el tejido nervioso por el consumo crónico y agudo de alcohol

Título Proyecto coordinado en el que se integra (Sólo en caso de ser un subproyecto)

Organismo: Universidad CEU Cardenal Herrera

Centro: Facultad de Ciencias de la Salud

Departamento: Fisiología, Farmacología y Toxicología

Comunidad Autónoma: Comunidad Valenciana



Duración: 2 años

Fecha de inicio: enero 2011

Fecha de finalización: enero 2013

Año Convocatoria: 2010

Área Temática: Drogadicción

Palabras Clave: Alcohol, cerebro, impulsividad

RESUMEN: (Objetivo, ámbito de estudio, sujetos de estudio, instrumentalización, resultados, conclusiones. Máximo 2.000 palabras.)

El resumen final del proyecto incluye los resultados ya presentados en la memoria parcial de la primera anualidad, junto con los resultados obtenidos en el último año de trabajo. Así, tal y como ya se presentó en la pasada memoria, se realizaron, procesaron y analizaron los estudios de RM estructural del grupo control (24 sujetos sanos bebedores sociales) y del grupo de sujetos abusadores (20 pacientes con diagnóstica de abuso de alcohol, DSM-IV).

El análisis de las pruebas psicológicas y datos sociodemográficos demostró que los grupos no presentaron diferencias en la edad, así como tampoco en la edad del primer consumo ni el tiempo desde el último consumo de alcohol. Sin embargo, el grupo de pacientes presentó menos años de educación que el grupo control, por ello, dicho parámetro fue introducido como covariable en los posteriores análisis para restar su potencial efecto sobre las posibles diferencias inter-grupales. En cuanto a las pruebas de impulsividad, el grupo Alcohol presentó puntuaciones significativamente mayores que el grupo Control en todas las escalas del BIS siendo la sub-escala de impulsividad motora la que presentó mayores diferencias. Sólo la fluencia verbal y los años de educación diferían también entre grupos aunque al corregir su efecto en los análisis posteriores, dichas variables no alteraron los resultados.

El análisis volumétrico reveló algunos resultados esperados y otros inesperados. El volumen de SG total y su relación con el volumen intracraneal mostraron ser significativamente menores en el grupo Alcohol aunque este efecto fue controlado en los análisis posteriores al introducir dicha variable en la matriz diseño. El análisis de VBM (diferencias volumétricas regionales) mostró las regiones cerebrales con un volumen local diferente entre grupos. En el caso de la SG, el grupo de pacientes presentó menor volumen en varios clústers de la corteza frontal localizados por toda la corteza prefrontal medial (BA 32/24/8), así como en la corteza orbitofrontal anterior (BA 10/11). La comparación inversa reveló un mayor volumen de SG en el estriado ventral (clúster que incluye al Núcleo Accumbens) por parte de los pacientes. Sin embargo, dicho clúster no sobrevivió a la corrección de comparaciones múltiples a nivel del clúster.

En el caso de la SB, se observó un patrón de diferencias semejante que fue incluso más marcado. Los pacientes presentaron menor volumen en regiones de SB frontal inferior bilateralmente. Una exploración manual mediante la herramienta WFU-PickAtlas dentro del SPM, mostró que dichas regiones de SB se encontraban bajo las áreas de Brodmann 11, 32 y 10. La comparación inversa mostró, de nuevo y también de forma sorprendente, un mayor volumen de tejido por parte de los pacientes en la SB del estriado ventral. La consulta en atlas de SB indicó que, entre otras estructuras más difusas, el clúster afectaba a la cápsula externa y el fascículo telencefálico medial que conecta el mesencéfalo con el estriado ventral incluyendo a las vías mesocorticolímbicas y nigroestriada y que incluye las vías dopaminérgicas del sistema mesocorticolímbico cruciales para el aprendizaje de refuerzos y profundamente alteradas en la adicción.



Con respecto a las correlaciones de la impulsividad y parámetros toxicológicos con las regiones de SG y SB en las que se encontraron diferencias inter-grupales, los participantes (de ambos grupos) con mayores niveles de impulsividad Total y Motora según el test de Barratt, presentaron menor SG orbitofrontal izquierda y del dmPFC incluyendo al ACC, además de presentar mayor densidad en los dos núcleos Accumbens. En la SB sólo se observó otra correlación negativa entre el volumen de la SB frontal inferior izquierda y la impulsividad motora.

En cuanto a las variables toxicológicas, se observó que aquellos pacientes con más años de consumo presentaron un mayor ratio de volumen de SG/Total. Además, aquellos pacientes con menos años de educación presentaron menor volumen de SG orbitofrontal y menor volumen de LCR. Estos resultados confirman la hipótesis de que en abusadores de alcohol las alteraciones estructurales están asociadas a la impulsividad.

Tras el estudio volumétrico cerebral de estos dos grupos y ya en la última anualidad del proyecto, se adquirió la actividad cerebral que presentaban los participantes durante la ejecución de una tarea cognitiva que conlleva varios procesos atencionales y, en la condición incongruente, conlleva también una inhibición de respuesta. En este segundo estudio, se planteó evaluar, en los mismos individuos, los aspectos ejecutivos del control atencional así como la inhibición de respuesta mediante fMRI, haciendo uso del paradigma o tarea Stroop, en un grupo de sujetos abusadores de alcohol y un grupo control y su posterior comparación. Para tal fin, se adaptó el test tradicional de Stroop a las características de presentación por fMRI, de modo que en las dos condiciones empleadas (congruente e incongruente), los estímulos se presentaron con igual tamaño de letra, intensidad de color e igual cadencia temporal de presentación.

En cuanto a los resultados conductuales durante la tarea, los pacientes mostraron tiempos de reacción más largos (aunque no llegaron a ser significativos) que los controles pero no mostraron más interferencia. En cambio, sí cometieron más fallos especialmente en la condición incongruente, manifestado por la interacción Grupo X Condición. La ejecución de la tarea (incluyendo ambas condiciones y en ambos grupos) con respecto al reposo activó un gran número de regiones cerebrales que hemos dividido en cuatro tipos de regiones: sensoriales (occipitotemporales), atencionales (corteza frontoparietal, tálamo, colículos superiores, etc.), motoras (corteza motora, y premotora) y cognitivas como la corteza prefrontal dorsolateral (dIPFC), el giro frontal inferior (IFG) o la corteza cingulada anterior (ACC). Adicionalmente, se observó la desactivación de una serie de regiones pertenecientes a la red cerebral por defecto (vmPFC, PCC y precuña, córtex temporo-parietal, y giros postcentral y precentral). Además se observó que aquellos sujetos que menos desactivaban el PCC presentaban RT más largos y además activaron más el cerebelo, córtex parietal, IFG y dmPFC (regiones involucradas en la atención, control motor e inhibición de respuesta). Sin embargo, el punto central de esta comparación, es la hiperactivación de las regiones cognitivas. Como en la mayoría de estudios que han empleado la tarea de Stroop, nuestro estudio también encontró una hiperactivación del dACC, el dIPFC, y el IFG al comparar ambas condiciones. Esto respalda y otorga validez al experimento ya que ha sido capaz de aislar el efecto de la interferencia y un correlato neural semejante al de estudios previos.

La activación del dIPFC correlacionó negativamente con el número de aciertos totales sugiriendo que aquellos sujeto con más errores activaron más el dIPFC posiblemente como medida para aumentar el control cognitivo. Además de la activación del ACC, el efecto condición activó también otras regiones involucradas en procesos de inhibición de respuesta como la parte más dorsal del dmPFC (o área motora pre-suplementaria), el giro frontal inferior y el núcleo subtalámico (Aron 2007; Picton et al 2007; Simmonds et al 2008). Esta comparación también evidenció una mayor activación del cerebelo (y núcleos pontinos asociados). De hecho, aquellos sujetos con mayor interferencia (diferencia entre los RT de la condición incongruente respecto de la congruente) presentaron mayor activación de estas regiones (dmPFC, IFG, n. subtalámico y cerebelo) y otras (caudado, giro parietal superior). De acuerdo a los últimos



hallazgos sobre el papel del cerebelo en las funciones cognitivas, interpretamos dicha hiperactivación en la condición incongruente como un mecanismo por el que el cerebelo contribuye más a las funciones cognitivas cuando los requerimientos son mayores. En este caso, el mayor requerimiento atencional durante la condición incongruente pudo hacer al PFC pedir todavía más capacidad de procesamiento al cerebelo que durante la condición congruente.

También se vio un efecto negativo de la CONDICIÓN (regiones más activadas durante la condición congruente que incongruente) en el vmPFC y el giro parietal inferior, dos regiones que pertenecen a la red-por-defecto. El efecto sobre estas regiones se debió a que se desactivaron más durante la condición incongruente que durante la condición congruente. Los diseños en bloques, como el nuestro, permiten evidenciar regiones activadas durante procesos mantenidos en el tiempo. Podemos interpretar que el mayor esfuerzo atencional que supone la condición incongruente implica una mayor desactivación de la red-por-defecto.

Para estudiar las posibles alteraciones en el patrón de activación relacionado con el control inhibitorio presentes en el grupo de abusadores de alcohol, se procedió a comparar dicho patrón entre ambos grupos. Dicha comparación mostró una menor activación del dmPFC y el giro parietal superior por parte del grupo Alcohol con respecto al grupo Control. Pues bien, según nuestro estudio, el grupo de abusadores de alcohol, caracterizados por una alta impulsividad, presentan significativamente una menor activación de esta región al realizar la tarea en comparación al grupo control. La alteración del mPFC puede ser de especial relevancia en el estudio de las conductas compulsivas (incluido el alcoholismo) ya que la monitorización de la conducta es necesaria también para la valoración de conductas de riesgo y toma de decisiones (Bjork et al 2008).

Además de esta hipoactivación del dmPFC, y quizás debido a ella, los pacientes mostraron también una mayor activación de regiones sensoriales (occipito-temporales), atencionales (cortezas parietales), del cerebelo, caudado y de regiones cognitivas involucradas en la inhibición de respuesta como el IFG o el núcleo subtalámico. Aunque los pacientes cometieron más omisiones que los controles, la diferencia en los tiempos de reacción (a pesar de ser mayores en los pacientes) no llegó a ser significativa. Es decir que aunque los pacientes realizaron un poco peor la tarea, la diferencia fue más bien ligera. Sin embargo, el grupo Alcohol, para presentar un rendimiento casi normal necesitó hiperactivar muchas regiones sensoriales y atencionales con respecto al grupo control. Por ello, cabe pensar que dicho patrón de hiperactivación respecto al grupo sano puede deberse a un mecanismo compensatorio. Aunque este hecho se ha descrito claramente para el cerebelo, a la luz de estos resultados, proponemos que también la activación del resto de regiones se deben a un mecanismo compensatorio que intenta suplir la falta de monitorización o de atención selectiva por parte del dmPFC. Esta compensación se realizaría hiperactivando las regiones sensoriales, atencionales y de apoyo cognitivo mencionadas. Algunas regiones que presentaron mayor activación en el grupo Alcohol resultaron estar dentro del mapa de desactivación por lo que inferimos que no se debían a que estuvieran más activadas por el grupo Alcohol sino a que fueron menos desactivadas. Se trata de tres clústeres del vmPFC o rACC y uno en el PCC. Dado que ambas regiones pertenecen a la red-por-defecto, dicha “hipodesactivación” (desactivación más débil) se interpretó como una peor capacidad de suprimir dicha red para dar paso a la red atencional anterior por parte del grupo de pacientes. Este resultado, puede tener importantes repercusiones en el estudio de la adicción. Parece que los pacientes no sólo presentan una menor activación del dmPFC (pudiendo ser ésta la responsable de una peor monitorización de la conducta) sino que también presentan una peor desactivación de la red-por-defecto.



A la luz de estos resultados se pueden emitir las siguientes conclusiones en relación al estudio de neuroimagen en humanos:

1. Anatómicamente, el análisis volumétrico mostró que el grupo de pacientes presenta un menor volumen regional de SG y SB en el córtex prefrontal medial y orbitofrontal (regiones involucradas en la monitorización de la conducta, el control inhibitorio y la toma de decisiones) así como un mayor volumen regional en la SB del estriado ventral (involucrado en el procesamiento del refuerzo) y la cápsula interna.

Estas alteraciones, no parecen estar relacionadas con la severidad del consumo sino más bien con los niveles de impulsividad que presentan los pacientes (medido con el test de Barratt), de forma que aquellos sujetos con mayor impulsividad presentaban menor volumen del córtex prefrontal medial así como un mayor volumen regional de SB en el estriado ventral. La primera alteración estaría relacionada con la dificultad de estos pacientes de inhibir respuestas automatizadas o impulsivas como el consumo excesivo de alcohol, explicando el patrón de consumo en forma de atracón (“binge drinking”). En cambio la segunda alteración, estando también relacionada con la alta impulsividad de este tipo de pacientes, correspondería más con una mayor sensibilidad a la recompensa, lo cual dificulta, todavía más, la acción de reprimir la conducta, especialmente una vez iniciado el consumo. Estos resultados apuntan a que dichas alteraciones parecen ser previas al trastorno adictivo y por consiguiente, predisponentes.

2. A nivel funcional, el grupo de abusadores de alcohol presentó una hipoactivación del córtex prefrontal dorso-medial en respuesta a la tarea Stroop (tarea que requiere atención selectiva y control inhibitorio) acompañada de una hiperactivación de regiones sensoriales que podría reflejar un efecto compensatorio. También se observó una peor desactivación de la red-por-defecto (red de estructuras cerebrales que parece estar activa al mantener la mente desactivada o sin prestar atención a estímulos externos).

Dichas alteraciones también correlacionaron con medidas de impulsividad y no con medidas de severidad del consumo. Por tanto, vemos que las alteraciones de estos pacientes abusadores de alcohol no son sólo estructurales sino que también afectan al funcionamiento de las regiones cerebrales que deben gestionar la atención y controlar la conducta en un momento en el que se les pide que inhiban una respuesta prepotente. Además parecen también no estar producidas por el consumo de alcohol sino estar presentes con anterioridad ya que están asociadas a rasgos estables de la personalidad como es la impulsividad. Por otro lado, la capacidad de gestionar la atención también podría estar alterada al observar una menor capacidad de desactivar la red-por-defecto a la hora de realizar la tarea. Esto dificultaría el pasar de un estado atencional “por defecto” a uno centrado en una tarea cognitiva, lo cual podría también predisponer a estos sujetos a un peor control de la atención en momentos en los que se requiere desviar la atención y los pensamientos de los estímulos relacionados con la droga como puede ser la tentación de entrar en un bar o durante la toma de decisiones acerca de qué hacer en el tiempo de ocio.

Por tanto parece importante destinar más esfuerzos a la prevención de drogodependencias mediante la monitorización de sujetos (jóvenes o todavía no consumidores) que pudieran estar en una situación de riesgo. Este estudio aporta confirmación de que la impulsividad está relacionada con alteraciones cerebrales predisponentes al consumo, por tanto parece lógico centrar las acciones preventivas en sujetos que demuestren unos niveles altos de impulsividad. La detección temprana en los colegios u otras instituciones educativas de jóvenes con frecuentes incidencias o incluso trastornos de conducta podría mejorar la eficacia de las acciones preventivas haciéndolas más selectivas y enfocadas hacia estos sujetos en riesgo. Cabe pensar que estos sujetos estén más predisuestos a iniciar un consumo abusivo o desarrollar una



dependencia según las alteraciones cerebrales antes mencionadas por lo que una acción que trate, no de cambiar el rasgo impulsivo de los sujetos, sino de prevenir al sujeto de las nefastas consecuencias del consumo de alcohol podría ser una vía efectiva en la prevención de drogodependencias.

ESTUDIO MODELO ANIMAL

En relación al modelo animal se realizó el estudio de alcoholismo crónico en alcohol y se determinó la concentración de dopamina estriado y corteza frontal, sin que se obtuvieran diferencias significativas, posiblemente debido a la técnica utilizada. Para futuros estudios se planteará dicho estudio mediante la técnica de microdialísis cerebral y cuantificación mediante HPLC que, a pesar de ser más compleja, permite estimar con más exactitud la liberación de neurotransmisores y sus metabolitos.

En relación al modelo de administración aguda de etanol, se decidió (tal y como se ha indicado en el apartado correspondiente) comparar parámetros indicadores de estrés oxidativo, como son la concentración de GSH y GSSG, o la actividad GPx, entre individuos jóvenes y adultos, en el que se concluyó que existen diferencias que pueden predisponer a los individuos jóvenes al daño inducido por el alcohol, mediado por estrés oxidativo, en áreas del cerebro que también se relacionan con la impulsividad, tal y como el grupo de investigación ha publicado recientemente en Free Radical Research (Sommavilla et al., 2012).

Bibliografía:

Aron AR, Behrens TE, Smith S, Frank MJ, Poldrack RA. Triangulating a cognitive control network using diffusion-weighted magnetic resonance imaging (MRI) and functional MRI. *J Neurosci*. 2007 Apr 4;27(14):3743-52.

Bjork JM, Momenan R, Smith AR, Hommer DW. Reduced posterior mesofrontal cortex activation by risky rewards in substance-dependent patients. *Drug Alcohol Depend*. 2008 May 1;95(1-2):115-28.

Matsuo, K.; Nicoletti, M.; Nemoto, K.; Hatch, J. P.; Peluso, M. A.; Nery, F. G.; Soares, J. C. A voxel-based morphometry study of frontal gray matter correlates of impulsivity. *Hum Brain Mapp* 30:1188-1195; 2009

Picton TW, Stuss DT, Alexander MP, Shallice T, Binns MA, Gillingham S. Effects of focal frontal lesions on response inhibition. *Cereb Cortex*. 2007 Apr;17(4):826-38.

Simmonds DJ, Pekar JJ, Mostofsky SH. Meta-analysis of Go/No-go tasks demonstrating that fMRI activation associated with response inhibition is task-dependent. *Neuropsychologia*. 2008 Jan 15;46(1):224-32.

Sommavilla M, Sánchez-Villarejo MV, Almansa I, Sánchez-Vallejo V, Barcia JM, Romero FJ, Miranda M. The effects of acute ethanol exposure and ageing on rat brain glutathione metabolism. *Free Radic Res*. 2012 Sep;46(9):1076-81



ARTÍCULOS PUBLICADOS COMO CONSECUENCIA DE LA ACCIÓN: (Se adjuntarán tres separatas de cada uno de ellos)

Como consecuencia del cambio de IP del proyecto, la publicación de alguno de los manuscritos se ha retrasado y por ello se encuentran en la actualidad en fase de revisión algunos de los trabajos que a continuación se citan:

- Somnavilla M, Sánchez-Villarejo MV, Almansa I, Sánchez-Vallejo V, Barcia JM, Romero FJ, Miranda M. The effects of acute ethanol exposure and ageing on rat brain glutathione metabolism. *Free Radic Res.* 2012 Sep;46(9):1076-81.

- Inmaculada Almansa, Jorge M. Barcia, Rosa López-Pedrajas, María Muriach, María Miranda, Francisco Javier Romero. Naltrexone reverses ethanol-induced rat hippocampal and serum oxidative damage.

Oxid Med Cell Longev. 2013; 2013:296898. doi: 10.1155/2013/296898. Epub 2013 Dec 1.

- Asensio, S.; Romero, MJ.; Beltran, M.; Senabre, I.; Morales, JL; Carcelen, R; Muriach, M.; and Romero, FJ. Impulsivity and volumetric gray and white matter alterations in alcohol abusers.

Manuscrito preparado para enviar a “Addiction Biology”

- Asensio, S.; Romero, MJ.; Beltran, M.; Senabre, I.; Morales, JL; Carcelen, R.; Muriach, M.; and Romero, FJ. Role of impulsivity in brain activation during an inhibitory control task in alcohol abusers.

Manuscrito preparado para enviar a la revista “Neuroimage”

Comunicaciones a congresos:

- Inmaculada Almansa, Rosa Lopez-Pedrajas, Teresa Esteban, Jorge Barcia, Maria Muriach, María Miranda, Francisco J. Romero. Chronic Ethanol Consumption Effects on Rat Hippocampus: Oxidative Stress, Neurogenesis and Naltrexone Treatment.

National Hispanic Science Network on Drug Abuse Annual International Conference, Miami. August 24 - 27, 2011.

- Inma Almansa Frías, Teresa Esteban Rojo, Rosa López Pedrajas, Francisco Javier Romero Gómez, Jorge Miguel Barcia González. “Naltrexone restores the oxidative misbalance and protects the hippocampal newborn cells in an experimental model of alcoholism”.

XIV Congreso Nacional SENC. Salamanca, del 28 al 30 de Septiembre de 2011.



MODIFICACIONES DE LA METODOLOGÍA Y PLAN DE TRABAJO SOBRE LOS PROYECTADOS Y SU JUSTIFICACIÓN:

Por motivos de disponibilidad del servicio, ha sido necesario realizar los estudios de Resonancia Magnética en el Hospital Quirón Valencia en lugar de en el Hospital Arnau de Vilanova.

Por otro lado, y en vista de los resultados obtenidos del estudio de neuroimagen durante la primera anualidad, se decidió realizar un estudio funcional en los dos grupos de pacientes que se estudiaron para completar el estudio, puesto que el interés principal del proyecto era el de analizar las posibles alteraciones que se detectan en sujetos, previas al desarrollo de la dependencia al alcohol.

Igualmente y en relación al modelo animal, dada la amplia experiencia del grupo solicitante en el ámbito del estrés oxidativo, y la relación probada entre éste y la impulsividad que acompaña a determinadas patologías (Ross et al., 2003; Dvoráková et al., 2006; Bulut et al., 2007; Berk et al., 2009), se decidió realizar un estudio de los niveles de glutatión en las áreas que se especifican en la memoria de solicitud (estriado y corteza frontal), siguiendo el modelo animal diseñado en el proyecto inicial y comparando animales juveniles y adultos.

OBJETIVOS PLANTEADOS ☺Transcribir los del proyecto original)

A) Neuroimagen

En el presente trabajo nos planteamos llevar a cabo un estudio estructural del cerebro de un grupo de sujetos sanos (bebedores sociales), otro de pacientes abusadores de alcohol y otro de pacientes dependientes de alcohol mediante RM estructural y utilizando la Morfometría Basada en el Vóxel (VBM). Dado que todos los estudios estructurales en consumidores de alcohol se han hecho sobre sujetos dependientes, nos planteamos:

1. Examinar las diferencias volumétricas entre un grupo de sujetos sanos, otro de sujetos abusadores y otro de dependientes de alcohol realizando las tres comparaciones posibles.

2. Tras comprobar la alta impulsividad presente en ambos grupos de consumidores de alcohol con respecto al grupo control, también examinaremos la relación de dichas alteraciones entre los tres grupos con factores psicométricos de personalidad como la impulsividad.

3. Correlacionar las alteraciones volumétricas entre los tres grupos con variables de la historia toxicológica.

Dado que los abusadores llevan menos años y mucha menos cantidad de alcohol consumida que los dependientes, esperamos que las alteraciones estructurales encontradas en el grupo de abusadores con respecto al grupo control estén menos asociadas al consumo de alcohol y más a la impulsividad y que lo contrario ocurra en el grupo de dependientes de alcohol. Hipotetizamos que las alteraciones encontradas en los abusadores se localizarán en las regiones prefrontales mediales (incluyendo la corteza cingulada anterior, ACC) y orbitofrontales (OFC) por su implicación en la inhibición de



respuesta y por verse disminuidas en sujetos sanos con mayor impulsividad (Matsuo et al., 2009).

B) Modelo animal

En la parte del modelo animal el objetivo general consiste en observar las posibles modificaciones de los neurotransmisores en la corteza y en el estriado, antes y después del consumo de alcohol, e intentar determinar si las modificaciones son producidas por el hecho de ser una cepa de ratón con alto índice de impulsividad. Para ello se plantean los siguientes objetivos específicos:

1. Determinar las concentraciones de serotonina y dopamina en corteza frontal y estriado antes y después del consumo crónico de etanol y del consumo agudo de etanol.
2. Valorar los niveles de los receptores de serotonina y dopamina en las áreas de estudio antes y después del consumo crónico y agudo de etanol.

OBJETIVOS CONCRETOS ALCANZADOS: (Ordenar de igual forma que los planteados. En el caso de proyectos coordinados, el coordinador deberá describir además el desarrollo de la coordinación entre subproyectos en este año, y los resultados de dicha coordinación con relación a los objetivos globales del proyecto)

En relación a la parte de neuroimagen, se ha desarrollado la parte correspondiente al estudio de neuroimagen en humanos, habiéndose realizado el estudio de dos de los tres grupos propuestos para el estudio (control y sujetos abusadores), para los cuales se han alcanzado los 3 objetivos propuestos, además de realizar un estudio funcional para completar los resultados obtenidos.

En relación al modelo animal, se realizó el estudio al final de la primera anualidad y se realizó su procesado durante el segundo año, habiéndose completado el primer objetivo, además de realizar un estudio de marcadores relacionados con estrés oxidativo en las áreas que se especifican en la memoria de solicitud (estriado y corteza frontal), además de en hipocampo.

En relación a la solicitud de este proyecto como proyecto coordinado, dado que fue concedida únicamente la parte correspondiente a la Universidad CEU Cardenal Herrera, no procede la coordinación de subproyectos.

APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS EN EL ÁREA DE LAS DROGODEPENDENCIAS. (En caso de memoria final)

El consumo de bebidas alcohólicas es un hábito ampliamente extendido y culturalmente aceptado en la mayoría de las sociedades occidentales. En nuestro país, constituye un importante problema de salud. Aunque la evolución del consumo entre la población general en España ha ido descendiendo desde 2001 a 2007, la proporción de intoxicaciones (popularmente denominadas “borracheras”) entre los jóvenes va en aumento siendo el alcohol la sustancia más consumida entre los estudiantes de 14 a 18 años. Desde 2007 a 2009 se aprecia también un ligero aumento del consumo entre los ciudadanos españoles de 15 a 64 años (EDADES 2009/2010). En 2008 el 72,9% de los estudiantes de Enseñanzas Secundarias de 14 a 18 años consumió alcohol «en el último año» y el 58,5% lo hizo “en el último mes”. Los jóvenes comienzan a consumir a los



13'7 años de forma esporádica y a los 15'6 años ya lo hacen cada semana. A medida que avanza la edad, el porcentaje de estudiantes que bebe aumenta, alcanzando la proporción de consumidores mensuales el 75,1% a los 18 años (ESTUDES 2008).

El término "binge" en inglés hace referencia al consumo compulsivo de alcohol durante un intervalo aproximado de dos horas que está asociado al ocio y al fin de semana. Este patrón de consumo "concentrado" supone una preocupación en el ámbito europeo porque está aumentando su frecuencia (Hibell et al 2004) y por las consecuencias que puede ocasionar a largo plazo.

En los adolescentes se ha asociado este tipo de consumo a una afectación de la maduración cerebral, mayor número de diagnósticos vinculados al consumo problemático de alcohol, problemas con la conducción, violencia y mayor incidencia de enfermedades de transmisión sexual entre otros. La exposición prematura al alcohol incrementa por 4 el riesgo de desarrollar dependencia en quienes comienzan a beber antes de los 15 años, frente a los que lo hicieron a los 20 años. Una de cada cuatro muertes en carretera entre varones de 15 a 29 años es atribuible al abuso de alcohol. El alcohol, además, es un factor principal en las heridas y muertes no sólo de conductores ebrios sino de otros usuarios de las vías.

Aunque se ha propuesto que la impulsividad juega un papel central en la predisposición a pasar de un consumo recreacional a desarrollar un trastorno adictivo, no se han realizado apenas estudios orientados a evidenciar los posibles marcadores neurobiológicos en poblaciones en riesgo de desarrollar estos trastornos adictivos. En el caso del alcohol, la inmensa mayoría de estudios de neuroimagen estructural y funcional se han centrado en el estudio de los efectos del consumo crónico y prolongado de alcohol y su relación con el deterioro motor y cognitivo. Por ello, los estudios de investigación sólo han incluido tradicionalmente sujetos con diagnóstico de dependencia alcohólica.

Sin embargo, es posible que algunas de las alteraciones estructurales y funcionales presentes en estos pacientes sean previas al alcoholismo y que en virtud de esas deficiencias premórbidas los sujetos se hayan visto arrastrados a la adicción disponiendo de un menor control conductual. Se sabe que el consumo crónico de alcohol produce una afectación de los mecanismos cerebrales responsables de las funciones ejecutivas así como un aumento en la impulsividad y conductas compulsivas. No obstante, no se sabe bien si parte de dichas alteraciones son previas al inicio del consumo.

Desde la clínica a menudo se observa que los pacientes con diagnóstico de abuso de alcohol presentan básicamente un déficit de control de impulsos (más que un problema de dependencia física al alcohol) que les lleva a poder frenar el consumo una vez éste se ha disparado presentando un patrón de consumo a base de atracones periódicos (muchas cantidades de alcohol ingerida en un corto período de tiempo) pero no necesariamente frecuentes, siendo común el consumo en fines de semana.

Por todo ello, es necesario conocer las posibles alteraciones cerebrales que llevan a estos pacientes a no poder reprimir el consumo. La descripción de dichos marcadores neurales sería de gran ayuda a la hora de buscar un tratamiento preventivo que frene el consumo de alcohol en a la dependencia. También interesa conocer el correlato neural de los trastornos de conductas impulsivas a la hora de diseñar programas de prevención.



Dadas las conductas de riesgo asociadas a la intoxicación de alcohol como las conductas agresivas, accidentes de tráfico, hospitalizaciones, etc... y dado el gran perjuicio que esto supone para la sociedad, urge conocer los correlatos cerebrales que favorecen dichas conductas para sí poder llevar a cabo programas de prevención y tratamientos más efectivos.

PATENTES U OTROS RESULTADOS EXPLOTABLES COMERCIALMENTE QUE SEAN CONSECUENCIA DEL PROYECTO. (En caso de memoria final)

OTRAS SUBVENCIONES O AYUDAS RECIBIDAS PARA ESTE PROYECTO:
origen, cantidad, en qué se aplica

OTRAS CONSIDERACIONES QUE SE DESEE HACER CONSTAR

En esta fecha se remite también por correo electrónico, a la dirección pndinvestigación@msps la presente memoria.

En Moncada, a 26 de Noviembre de 2012

FIRMA